

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. Juni 2004 (24.06.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/052839 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07C 235/62**,
C07D 211/34, 211/62, 319/06, 205/04, 307/42, 317/54,
319/08, 211/60, A61K 31/16, 31/445, A61P 9/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/013433

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. November 2003 (28.11.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 57 785.4 11. Dezember 2002 (11.12.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HÄRTER, Michael
[DE/DE]; Ernst-Ludwig-Kirchner-Str. 56, 51375
Leverkusen (DE). ERGÜDEN, Jens [DE/DE];
Bertolt-Brecht-Str. 2, 42489 Wülfrath (DE). WUN-
DER, Frank [DE/DE]; Schwarzer Weg 251, 42117
Wuppertal (DE). TINEL, Hanna [PL/DE]; Westfalenweg
14, 42111 Wuppertal (DE). KÖBBERLING, Johannes
[DE/DE]; Herzogstrasse 12, 41516 Grevenborich (DE).
BECKER, Eva-Maria [DE/DE]; Tiergartenstr. 239,
42117 Wuppertal (DE). MÜNTER, Klaus [DE/DE];
Memeler Str. 54, 42489 Wülfrath (DE). SCHLEMMER,
Karl-Heinz [DE/DE]; Wildsteig 22a, 42113 Wuppertal
(DE). KAST, Raimund [DE/DE]; Nachtigallenweg 79,
42349 Wuppertal (DE). KOLKHOF, Peter [DE/DE];
Falkenberg 149, 42133 Wuppertal (DE). KARIG, Gunter
[DE/DE]; Gierather Str. 51, 51069 Köln (DE). BÄR-
FACKER, Lars [DE/DE]; Bachstr. 98, 46149 Oberhausen

(DE). HÜBSCH, Walter [DE/DE]; Wildsteig 22, 42113
Wuppertal (DE). SCHUHMACHER, Joachim [DE/DE];
Fliederstr. 5, 42109 Wuppertal (DE). ZULEGER, Su-
sanne [DE/DE]; Oberbilk Allee 30, 40215 Düsseldorf
(DE). CONCEPCION, Arnel [PH/JP]; 3-6-27-207,
Shibatsuji-cho, Nara-shi, Nara 630-8114 (JP). SHIMIZU,
Haruka [JP/JP]; 88, B-202, Aono-cho, Nara-shi, Nara
631-0841 (JP).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;
Law & Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: ISOPHTHALIC ACID DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: ISOPHTHALSÄUREDERIVAT

(57) Abstract: The invention relates to isophthalic acid derivatives, a method for the preparation thereof and the use of said derivatives
for producing drugs for treating and/or preventing diseases, in particular cardiovascular diseases of a human being and animals.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Isophthalsäurederivate, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre
Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren,
insbesondere von kardiovaskulären Erkrankungen.

BEST AVAILABLE COPY

WO 2004/052839 A1

Isophthalsäurederivate

Die vorliegende Erfindung betrifft Isophthalsäurederivate, ein Verfahren zu ihrer
5 Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren, insbesondere von kardiovaskulären Erkrankungen.

10 Cysteinyl-Leukotriene sind wichtige Mediatoren für eine Vielzahl pathologischer Krankheitszustände. Sie werden bei Aktivierung inflammatorischer Zellen, wie zum Beispiel polymorphkerniger Leukozyten, Makrophagen und Mastzellen, mit Hilfe von 5-Lipoxygenase aus Arachidonsäure gebildet. Dabei entsteht zunächst Leukotrien A₄ (LTA₄), welches dann in weiteren Reaktionsschritten durch Addition von Glutathion in Leukotrien C₄ (LTC₄) umgewandelt wird. Bei der weiteren
15 Metabolisierung entstehen dann Leukotrien D₄ (LTD₄) und Leukotrien E₄ (LTE₄). LTC₄, LTD₄ und LTE₄ werden zusammenfassend als Cysteinyl-Leukotriene bezeichnet.

Die physiologischen Effekte der Cysteinyl-Leukotriene werden über G-Protein
20 gekoppelte Rezeptoren vermittelt. Pharmakologisch und molekularbiologisch charakterisiert sind zwei Cysteinyl-Leukotrien Rezeptoren:

Der Cysteinyl-Leukotrien Rezeptor 1 (CysLT₁) wird vor allem durch LTD₄, schwächer auch durch LTC₄ und LTE₄ aktiviert. Er trägt daher auch die Be-
25 zeichnung LTD₄-Rezeptor. Der Rezeptor konnte 1999 kloniert und charakterisiert werden (Lynch et. al. (1999) Nature 399; 789-793). Der CysLT₁-Rezeptor weist eine starke Expression in Milz, peripheren Leukozyten und Lunge auf. Eine Expression des CysLT₁ Rezeptors im humanen Herzen konnte bisher nicht nachgewiesen werden. CysLT₁ spezifische Rezeptor-Antagonisten, wie beispielsweise Pranlukast,
30 Zafirlukast und Montelukast führen zur Relaxation der glatten Muskulatur der Bronchien und sind für die Behandlung bronchialen Asthmas entwickelt worden.

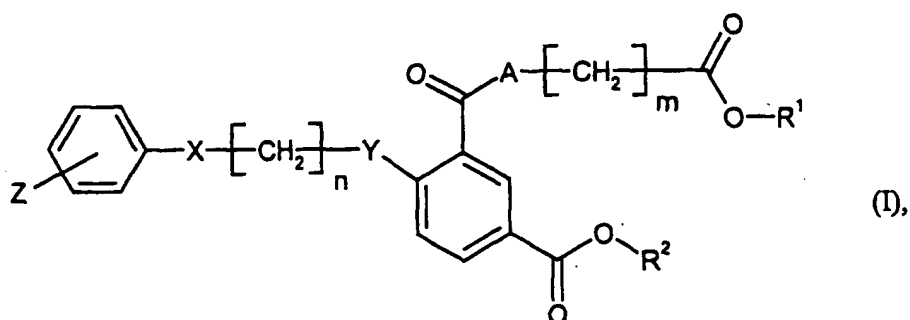
Der Cysteinyl-Leukotrien Rezeptor 2 (CysLT2) wird vor allem durch LTC₄, schwächer auch durch LTD₄ und LTE₄ aktiviert. Er wird daher auch als LTC₄-Rezeptor bezeichnet. Der Rezeptor konnte im Jahr 2000 identifiziert und charakterisiert werden (Heise et. al. (2000) Journal of Biological Chemistry 275; 30531-30536; Takasaki et. al. (2000) Biochem. Biophys. Res. Commun. 274; 316-322; Nothacker et. al. (2000) Mol. Pharmacol. 58; 1601-1608). Der humane CysLT2-Rezeptor weist eine sehr starke Expression in Herz, Plazenta, Milz und peripheren Blut-Leukozyten (PBL) auf. Mit Hilfe von PCR-Untersuchungen und *in-situ* Hybridisierungen konnte gezeigt werden, dass dieser Rezeptor im Herz in glatten Muskelzellen von Koronararterien, in Myozyten und sehr stark auch in Purkinjefasern exprimiert wird (Kamohara et. al. (2001) Biochem. Biophys. Res. Commun. 287; 1088-1092; Hui et. al. (2001) Journal of Biological Chemistry 276; 47489-47495). Bei der Aktivierung des CysLT2 Rezeptors kommt es, wie beim CysLT1 Rezeptor, zu einem Anstieg der intrazellulären Calcium-Konzentration.

Cysteinyl-Leukotriene sind vasoaktive Substanzen, d.h. sie führen zu einer starken Konstriktion von Koronararterien. Zusätzlich senken sie die Kontraktilität des Herzens, induzieren Änderungen im Elektrokardiogramm, beeinflussen den Blutdruck, erhöhen die mikrovaskuläre Permeabilität, fördern die Ödembildung und induzieren eine starke Bronchokonstriktion (Letts et. al (1987) Cardiovasc. Clin. 18; 101-113; Fauler und Frölich (1989) Cardiovasc. Drugs and Therapy 3; 499-505; Piper et. al. (1990) Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukotr. Res. 20; 146-152). Daher bilden Antagonisten der Cysteinyl-Leukotrien Rezeptoren einen therapeutischen Ansatz für die Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen.

In EP-A 516 069 sind Leukotrien B₄-Antagonisten zur Behandlung von allergischen und antiinflammatorischen Erkrankungen beschrieben. EP-A 791 576 und EP-A 341 551 offenbaren Leukotrien-Antagonisten zur Behandlung von Asthma.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (I)

- 3 -



worin

- 5 A einen 4- bis 7-gliedrigen stickstoffhaltigen gesättigten Heterocyclus, der über das Stickstoffatom an die Ketogruppe gebunden ist und der gegebenenfalls in Nachbarschaft zu einem Stickstoffatom eine Carbonylgruppe trägt,

oder

einen Rest $\begin{array}{c} * \\ | \\ \text{---N---} \\ | \\ \text{R}^3 \end{array} \text{---} [\text{CH}_2]_o \text{---E---}$ bedeutet,

10

worin

- E für (C₃-C₇)-Cycloalkandiyl, (C₅-C₇)-Cycloalkendiyl oder für 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, das über ein Kohlenstoffatom an die [CH₂]_o-Gruppe gebunden ist, steht,

15

- o für 0, 1 oder 2 steht,

- R³ für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht und

20

- * für die Anknüpfstelle an die Ketogruppe steht,

- m 0, 1 oder 2 bedeutet,

- 4 -

n 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

R¹ Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

5 R² Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

X eine Bindung, -CH=CH-, -C≡C- oder O bedeutet,

Y O, *-NH-C(=O)- oder NH bedeutet,

10

worin

* für die Anknüpfstelle an den Phenylring steht

15 und

Z sich in meta oder para Stellung zum Substituenten X befindet und entweder (C₆-C₁₀)-Alkoxy, das 1 oder 2 weitere Sauerstoffatome in der Kette enthalten kann,

20

oder

einen Rest $\text{---G---L---M---R}^4$ bedeutet,

25

worin

G für eine Bindung, O oder S steht,

L für (C₁-C₆)-Alkandiy, (C₃-C₆)-Alkendiyl oder (C₃-C₆)-Alkindiy
steht,

30

M für eine Bindung, O oder S steht,

5 R⁴ für (C₆-C₁₀)-Aryl, Biphenyl, Phenoxyphenyl, Benzyloxyphenyl, (E)-Phenylvinylphenyl, 2-Phenylethylphenyl, Tetrahydronaphthyl, Benzyl, Heteroaryl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkylmethyl steht, wobei Aryl, Biphenyl, Phenoxyphenyl, Benzyloxyphenyl, (E)-Phenylvinylphenyl, 2-Phenylethylphenyl, Tetrahydronaphthyl, Benzyl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Cycloalkyl und Cycloalkylmethyl ihrerseits bis zu dreifach
10 unabhängig voneinander durch Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkylmethoxy, (C₅-C₇)-Cycloalkenyl, (C₃-C₇)-Cycloalkoxy oder (C₅-C₇)-Cycloalkenyloxy substituiert sein können, und

15

* für die Anknüpfstelle an den Phenylring steht,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

20 Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze; die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formeln und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei
25 den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung be-
30 trifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen.

Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomeren einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

5 Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegende Erfindung sämtliche tautomere Formen.

10 Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind aber auch Salze, die für pharmazeutische Anwendungen selbst nicht geeignet sind aber beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

15 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Apfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

20 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, 25 Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclo-hexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und N-Methylpiperidin.

30 Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch

Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

5 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

Alkyl per se und "Alk" in Alkoxy stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, 10 tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

15 Alkandiyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten gesättigten Alkandiylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkandiylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt Methylen, Ethan-1,2-diyl, Ethan-1,1-diyl, Propan-1,3-diyl, Propan-1,2-diyl, Propan-2,2-diyl, Butan-1,4-diyl, Butan-1,3-diyl, Butan-2,4-diyl, Pentan-1,5-diyl, 20 Pentan-2,4-diyl, 2-Methyl-pentan-2,4-diyl.

Alkenyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, n- 25 Prop-1-en-1-yl, n-But-2-en-1-yl und 2-Methyl-2-buten-1-yl.

Alkendiyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkendiylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkendiylrest mit 3 bis 6, besonders bevorzugt mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und 30 vorzugsweise seien genannt: Allyl-1,3-diyl, 2-Buten-1,4-diyl und 1-Penten-1,5-diyl.

Alkindiyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkindiylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkindiylrest mit 2 bis 4, besonders bevorzugt mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Propin-1,3-diyl und 2-Butin-1,4-diyl.

5

Cycloalkyl per se und "Cycloalk" in Cycloalkoxy und Cycloalkandiyl steht für eine Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 8, bevorzugt 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

10

Cycloalkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy und Cycloheptyloxy.

15

Cycloalkandiyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Cyclopropan-1,2-diyl, Cyclobutan-1,2-diyl, Cyclobutan-1,3-diyl, Cyclopentan-1,2-diyl, Cyclopentan-1,3-diyl, Cyclohexan-1,2-diyl, Cyclohexan-1,3-diyl, Cyclohexan-1,4-diyl, Cycloheptan-1,2-diyl, Cycloheptan-1,3-diyl und Cycloheptan-1,4-diyl.

20

Cycloalkenyl per se und "Cycloalken" in Cycloalkendiyl und in Cycloalkenyloxy steht für eine Cycloalkenylgruppe mit in der Regel 5 bis 7 Kohlenstoffatomen; beispielhaft und vorzugsweise für Cyclopent-2-en-1-yl, Cyclopent-3-en-1-yl, Cyclohex-2-en-1-yl, Cyclohex-3-en-1-yl, Cyclohept-2-en-1-yl, Cyclohept-3-en-1-yl und Cyclohept-4-en-1-yl.

25

Cycloalkendiyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Cyclopent-4-en-1,3-diyl, Cyclohex-2-en-1,4-diyl, Cyclohex-4-en-1,3-diyl und Cyclohept-5-en-1,3-diyl.

30

Cycloalkenyloxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Cyclopent-2-en-1-yloxy, Cyclopent-3-en-1-yloxy, Cyclohex-2-en-1-yloxy, Cyclohex-3-en-1-yloxy, Cyclohept-2-en-1-yloxy, Cyclohept-3-en-1-yloxy und Cyclohept-4-en-1-yloxy.

Aryl steht für einen mono- bis tricyclischen aromatischen, carbocyclischen Rest mit in der Regel 6 bis 10 Kohlenstoffatomen; beispielhaft und vorzugsweise für Phenyl und Naphthyl.

5 Heteroaryl steht für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen, gegebenenfalls benzokondensierten, Rest mit in der Regel 5 bis 10, vorzugsweise 5 bis 6 Ringatomen und bis zu 5, vorzugsweise bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, O und N, beispielhaft und vorzugsweise für Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, 10 Benzothiophenyl, Chinoliny, Isochinoliny, Benzimidazolyl und Benzoxazolyl.

Heterocyclyl steht für einen mono- oder polycyclischen, vorzugsweise mono- oder bicyclischen, gegebenenfalls benzokondensierten, nicht-aromatischen heterocyclischen Rest mit in der Regel 5 bis 10, vorzugsweise 5 bis 8, insbesondere 5 oder 6 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise bis zu 2 Heteroatomen und/oder Heterogruppen 15 aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Bevorzugt sind 5- oder 6-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S, die gegebenenfalls benzokondensiert sein können, wie beispielhaft und vorzugsweise 20 Tetrahydrofuran-2-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Perhydroazepinyl, 1,3-Benzodioxolyl, Tetrahydro-2H-pyranyl, 1,3-Dioxanyl, 1,4-Dioxanyl, 2,3-Dihydro-1,4-dioxinyl, 2,3-Dihydro-1,4-benzodioxinyl und 4H-1,3-Benzodioxinyl.

25 Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein. Eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen 30 Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

5

A einen 4- bis 6-gliedrigen stickstoffhaltigen gesättigten Heterocyclus, der über das Stickstoffatom an die Ketogruppe gebunden ist,

oder

einen Rest $\begin{array}{c} * \\ | \\ \text{---N---} \left[\text{CH}_2 \right]_o \text{---E---} \\ | \\ \text{R}^3 \end{array}$ bedeutet,

10

worin

E für (C₅-C₆)-Cycloalkandiyl steht,

15

o für 0 oder 1 steht,

R³ für Wasserstoff steht und

* für die Anknüpfstelle an die Ketogruppe steht,

20

m 0 oder 1 bedeutet,

n 1, 2 oder 3 bedeutet,

25

R¹ Wasserstoff bedeutet,

R² Wasserstoff bedeutet,

X eine Bindung oder O bedeutet,

Y O oder *-NH-C(=O)- bedeutet,

worin

5

* für die Anknüpfstelle an den Phenylring steht

und

10 Z sich in meta oder para Stellung zum Substituenten X befindet und entweder (C₇-C₉)-Alkoxy, das 1 weiteres Sauerstoffatom in der Kette enthalten kann,

oder

einen Rest $\text{---G---L---M---R}^4$ bedeutet,

15

worin

G für eine Bindung oder O steht,

20

L für (C₁-C₆)-Alkandiyl oder (C₃-C₆)-Alkendiyl steht,

M für eine Bindung, O oder S steht,

25

R⁴ für Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Phenoxyphenyl, Benzyloxyphenyl, (E)-Phenylvinylphenyl, 2-Phenylethylphenyl, Tetrahydronaphthyl, Benzyl, 1,3-Dioxanyl, 1,4-Dioxanyl, Dimethyl-1,3-dioxanyl, Tetrahydro-2H-pyranyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkylmethyl steht, wobei Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Phenoxyphenyl, Benzyloxyphenyl, (E)-Phenylvinylphenyl, 2-Phenylethylphenyl, Tetrahydronaphthyl, Benzyl, Cycloalkyl und Cycloalkylmethyl ihrerseits bis zu dreifach unabhängig voneinander durch Halogen, Cyano, Nitro, Tri-

30

fluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkylmethoxy oder (C₃-C₇)-Cycloalkoxy substituiert sein können, und

5 * für die Anknüpfstelle an den Phenylring steht,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin

10

n 3 bedeutet.

Ebenfalls besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin

15

X eine Bindung bedeutet.

Ebenfalls besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin

20

Y O bedeutet.

Ebenfalls besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin

Z sich in para-Stellung zum Substituenten X befindet.

25

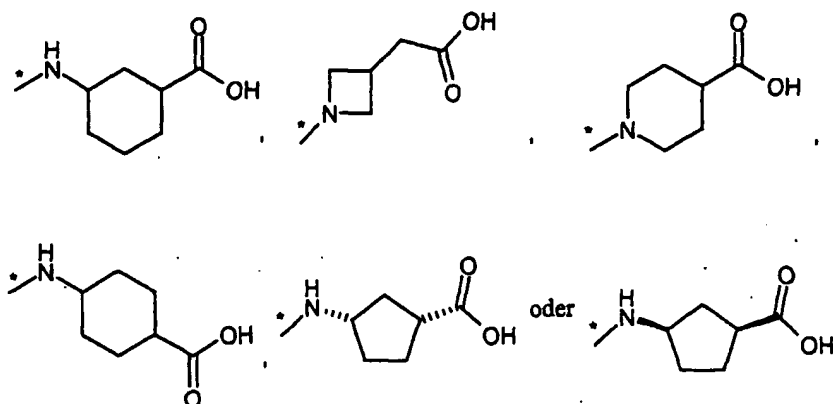
Ebenfalls besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

30

A-[CH₂]_m-CO₂R¹ einen Rest

- 13 -



bedeutet,

5

worin

* für die Anknüpfstelle an die Ketogruppe steht,

n 3 bedeutet,

10

 R^2 Wasserstoff bedeutet,

X eine Bindung bedeutet,

15

Y O bedeutet,

und

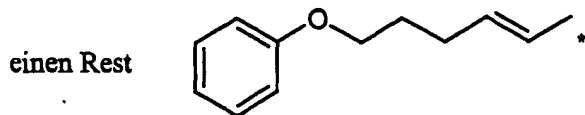
Z sich in para Stellung zum Substituenten X befindet und entweder

20

n-Octyloxy, n-Heptyloxy,

oder

- 14 -



worin

5 * für die Anknüpfstelle an den Phenylring steht

oder

einen Rest * —G—L—M—R⁴ bedeutet,

10

worin

G für O steht,

15 L für Methandiyl, n-Propandiyl oder n-Butandiyl steht,

M für eine Bindung oder O steht,

20 R⁴ für Phenyl, 4-Biphenyl, 4-Phenoxyphenyl, 4-Benzoyloxyphenyl,
1,2,3,4-Tetrahydronaphth-6-yl, 5,5-Dimethyl-1,3-dioxan-2-yl oder
Cyclohexyl steht, wobei Phenyl seinerseits einmal durch Halogen,
Trifluormethoxy, (C₃-C₄)-Alkyl, (C₃-C₄)-Alkoxy, Cyclopentyl, Cyclo-
hexyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkylmethoxy substituiert sein kann, und

25 * für die Anknüpfstelle an den Phenylring steht,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

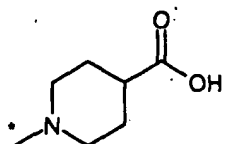
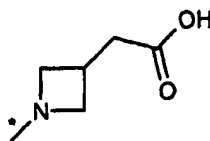
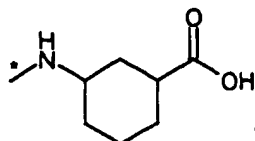
Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

- 15 -

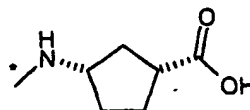
worin

$A-[CH_2]_m-CO_2R^1$ einen Rest

5



oder



bedeutet,

10

worin

* für die Anknüpfstelle an die Ketogruppe steht,

n 3 bedeutet,

15

R^2 Wasserstoff bedeutet,

X eine Bindung bedeutet,

20

Y O bedeutet,

und

Z sich in para Stellung zum Substituenten X befindet und entweder

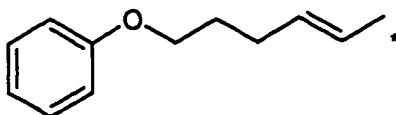
25

- 16 -

n-Octyloxy, n-Heptyloxy,

oder

einen Rest



5

worin

* für die Anknüpfstelle an den Phenylring steht

10

oder

einen Rest $*-O-CH_2-R^4$,

15

worin

R^4 für Phenyl, 4-Biphenyl, 4-Phenoxyphenyl, 4-Benzoyloxyphenyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphth-6-yl, wobei Phenyl seinerseits einmal durch Trifluormethoxy, n-Propyl, n-Butyl, tert-Butyl, n-Propyloxy, iso-Propyloxy, iso-Butyloxy, Cyclohexyl oder Cyclopropylmethoxy substituiert sein kann, und

20

* für die Anknüpfstelle an den Phenylring steht,

25

oder

einen Rest $*-O-CH_2-CH_2-CH_2-R^4$,

worin

- 17 -

R^4 für 4-Chlorphenyl, 5,5-Dimethyl-1,3-dioxan-2-yl oder Cyclohexyl steht und

5 * für die Anknüpfstelle an den Phenylring steht,

oder

einen Rest $*-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-R^4$ bedeutet,

10

worin

R^4 für Phenyl oder Cyclohexyl steht und

15

* für die Anknüpfstelle an den Phenylring steht,

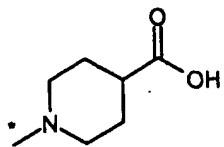
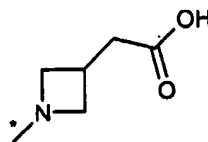
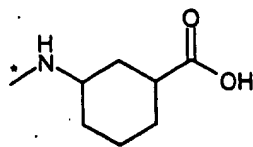
und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

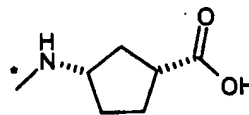
20

worin

$A-[CH_2]_m-CO_2R^1$ einen Rest



oder



25

bedeutet,

worin

5

* für die Anknüpfstelle an die Ketogruppe steht,

n 3 bedeutet,

10

R^2 Wasserstoff bedeutet,

X eine Bindung bedeutet,

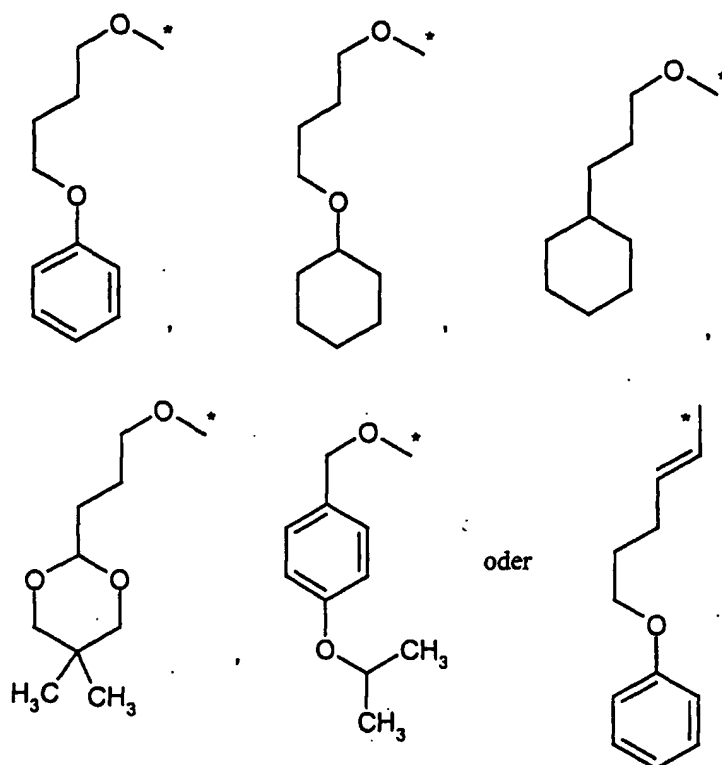
Y O bedeutet,

15

und

Z sich in para Stellung zum Substituenten X befindet und einen Rest

- 19 -



bedeutet,

5 worin

* für die Anknüpfstelle an den Phenylring steht,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

10

Insbesondere ganz besonders bevorzugt sind die folgenden Verbindungen der Formel (I):

15

3-{[(3-Carboxycyclohexyl)amino]carbonyl}-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]-propoxy}benzoesäure,

3-{{{3-Carboxycyclohexyl}amino}carbonyl}-4-{3-[4-(3-cyclohexylpropoxy)phenyl]-propoxy}benzoesäure,

5 3-{{{3-Carboxycyclohexyl}amino}carbonyl}-4-(3-{4-[4-(cyclohexyloxy)butoxy]-phenyl}propoxy)benzoesäure,

1-(5-Carboxy-2-{3-[4-(3-cyclohexylpropoxy)phenyl]propoxy}benzoyl)piperidin-4-carbonsäure,

10 3-{{{3-Carboxycyclohexyl}amino}carbonyl}-4-(3-{4-[(4-isopropoxybenzyl)oxy]-phenyl}propoxy)benzoesäure,

3-{{{3-(Carboxymethyl)azetidin-1-yl}carbonyl}-4-{3-[4-(3-cyclohexylpropoxy)-phenyl]-propoxy}benzoesäure,

15 3-{{{3-Carboxycyclohexyl}amino}carbonyl}-4-(3-{4-[(1E)-5-phenoxy-pent-1-en-1-yl]-phenyl}propoxy)benzoesäure.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

20 worin

25 A einen 4- bis 7-gliedrigen stickstoffhaltigen gesättigten Heterocyclus, der über das Stickstoffatom an die Ketogruppe gebunden ist, der ein weiteres Stickstoffatom im Ring enthalten kann und der gegebenenfalls in Nachbarschaft zu einem Stickstoffatom eine Carbonylgruppe trägt,

oder

einen Rest $\text{---}\overset{*}{\underset{\text{R}^3}{\text{N}}}\text{---}\left[\text{CH}_2\right]_0\text{---}\text{E}\text{---}$ bedeutet,

worin

5 E für (C₃-C₇)-Cycloalkandiyl, (C₅-C₇)-Cycloalkendiyl oder für 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, das über ein Kohlenstoffatom an die [CH₂]_o-Gruppe gebunden ist, steht,

o für 0, 1 oder 2 steht,

10 R³ für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht und

* für die Anknüpfstelle an die Ketogruppe steht,

m 0, 1 oder 2 bedeutet,

15 n 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

R¹ Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

R² Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

20

X eine Bindung, O, NH, N-Methyl oder N-Acetyl bedeutet,

Y O, *-NH-C(=O)- oder NH bedeutet,

25

worin

* für die Anknüpfstelle an den Phenylring steht

und

30

Z einen Rest $\overset{*}{-G-L-M-R^4}$, der sich in meta oder para Stellung zum Substituenten X befindet, bedeutet,

worin

5

G für eine Bindung, O oder S steht,

L für (C₁-C₆)-Alkandiy, (C₃-C₆)-Alkendiyl oder (C₃-C₆)-Alkindiy steht,

10

M für eine Bindung, O oder S steht,

15

R⁴ für (C₆-C₁₀)-Aryl, Biphenyl, Heteroaryl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl steht, wobei Aryl, Biphenyl, Heteroaryl, Heterocyclyl und Cycloalkyl ihrerseits bis zu dreifach unabhängig voneinander durch Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₅-C₇)-Cycloalkenyl, (C₃-C₇)-Cycloalkoxy oder (C₅-C₇)-Cycloalkenyloxy substituiert sein können,

20

* für die Anknüpfstelle an den Phenylring steht,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

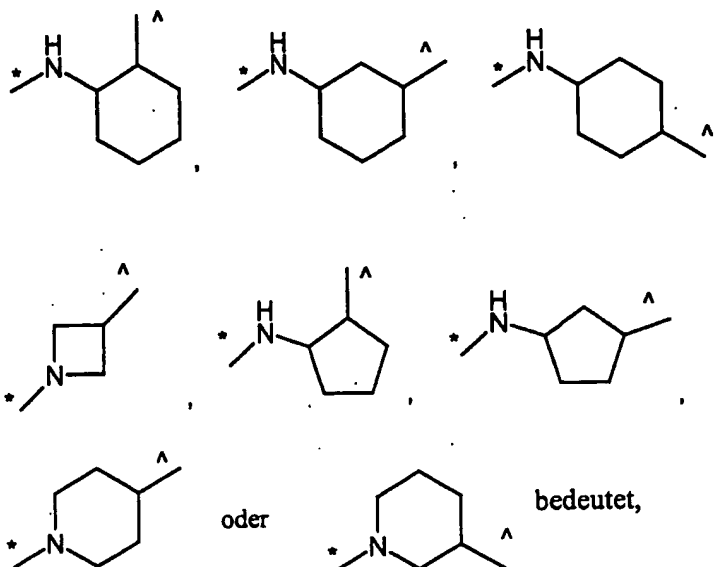
25

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

worin

A einen Rest

- 23 -



5

worin

* für die Anknüpfstelle an die Ketogruppe steht und

^ für die Anknüpfstelle an die $\text{---}[\text{CH}_2]_m\text{---}$ -Gruppe steht,

10

m 0 oder 1 bedeutet,

n 2 oder 3 bedeutet,

15 R^1 Wasserstoff bedeutet,

R^2 Wasserstoff bedeutet,

X eine Bindung bedeutet,

20

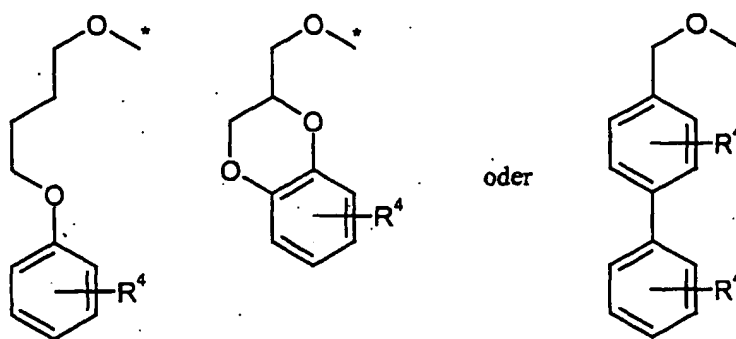
Y O oder ---NH-C(=O)--- bedeutet,

worin

* für die Anknüpfstelle an den Phenylring steht

5 und

Z einen Rest



10

der sich in meta oder para Stellung zum Substituenten X befindet, bedeutet,

worin

15 R^4 und $R^{4'}$ unabhängig voneinander für Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_1-C_6) -Alkoxy stehen und

* für die Anknüpfstelle an den Phenylring steht,

20 und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

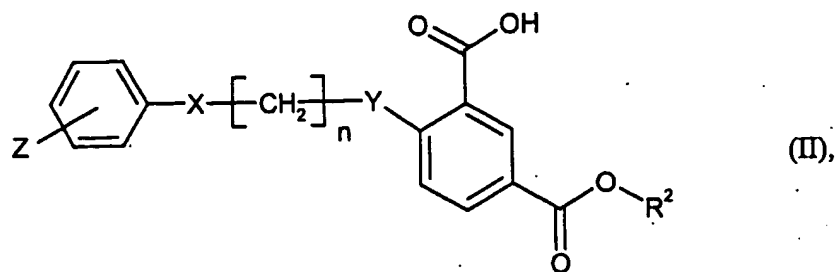
Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), das dadurch gekennzeichnet ist, dass man

entweder

5

[A] Verbindungen der Formel (II)



worin

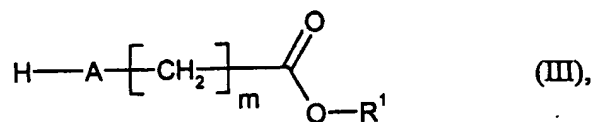
10

R^2 für (C_1-C_6) -Alkyl steht und

n , X , Y und Z die oben angegebene Bedeutung haben,

15

mit Verbindungen der Formel (III)



worin

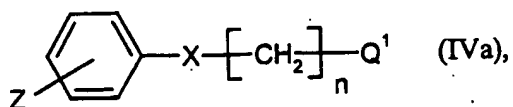
20

R^1 für (C_1-C_6) -Alkyl steht und

m und A die oben angegebene Bedeutung haben,

oder

[B1] Verbindungen der Formel (IVa)

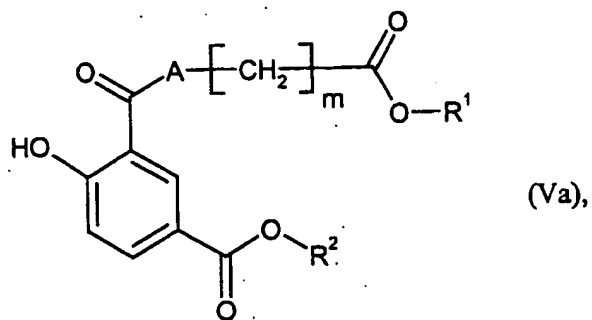


worin

Q^1 für eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen, Mesylat oder Tosylat steht und

n , X und Z die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel (Va)



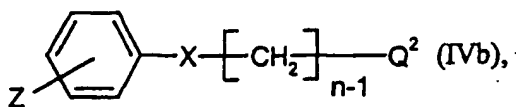
worin

R^1 und R^2 für $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl stehen und

A und m die oben angegebene Bedeutung haben,

oder

[B2] Verbindungen der Formel (IVb)



5

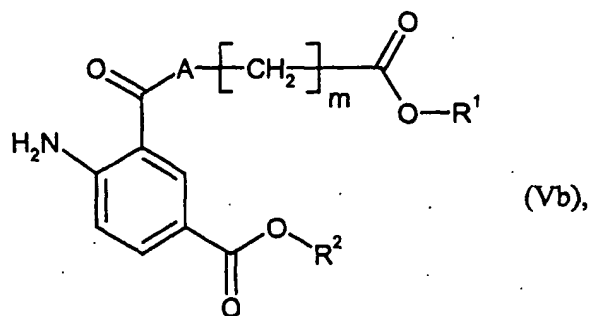
worin

Q^2 für eine Säurechloridgruppe steht und

10

n , X und Z die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel (Vb)



15

worin

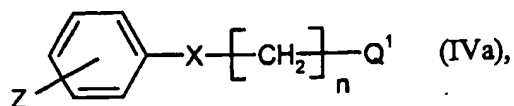
R^1 und R^2 für $(\text{C}_1 - \text{C}_6)$ -Alkyl stehen und

20

A und m die oben angegebene Bedeutung haben,

oder

[B3] Verbindungen der Formel (IVa)

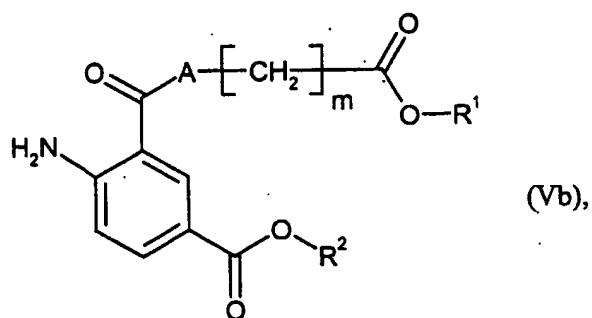


5 worin

Q^1 für eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen, Mesylat oder Tosylat steht und

10 n, X und Z die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel (Vb)



15

worin

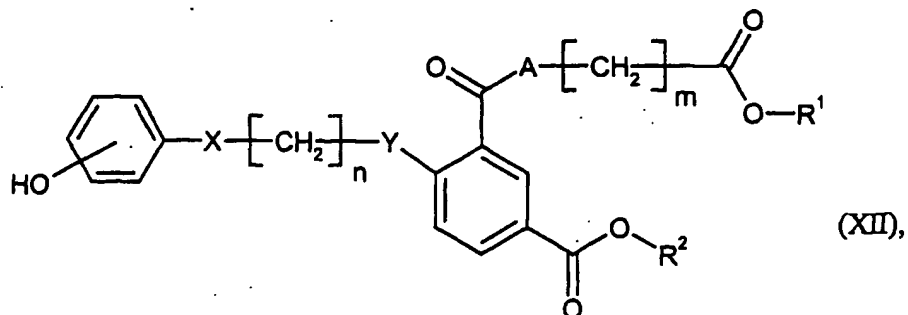
R^1 und R^2 für (C_1-C_6) -Alkyl stehen und

20

A und m die oben angegebene Bedeutung haben,

oder

[C] Verbindungen der Formel (XII)

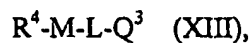


5 worin

R^1 und R^2 für (C₁-C₆)-Alkyl stehen und

n , m , X , Y und A die oben angegebene Bedeutung haben,

10 mit Verbindungen der Formel (XIII)



15 worin

Q^3 für eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen, bevorzugt Brom, Chlor oder Iod, oder Mesylat oder Tosylat steht und

20 R^4 , M und L die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt

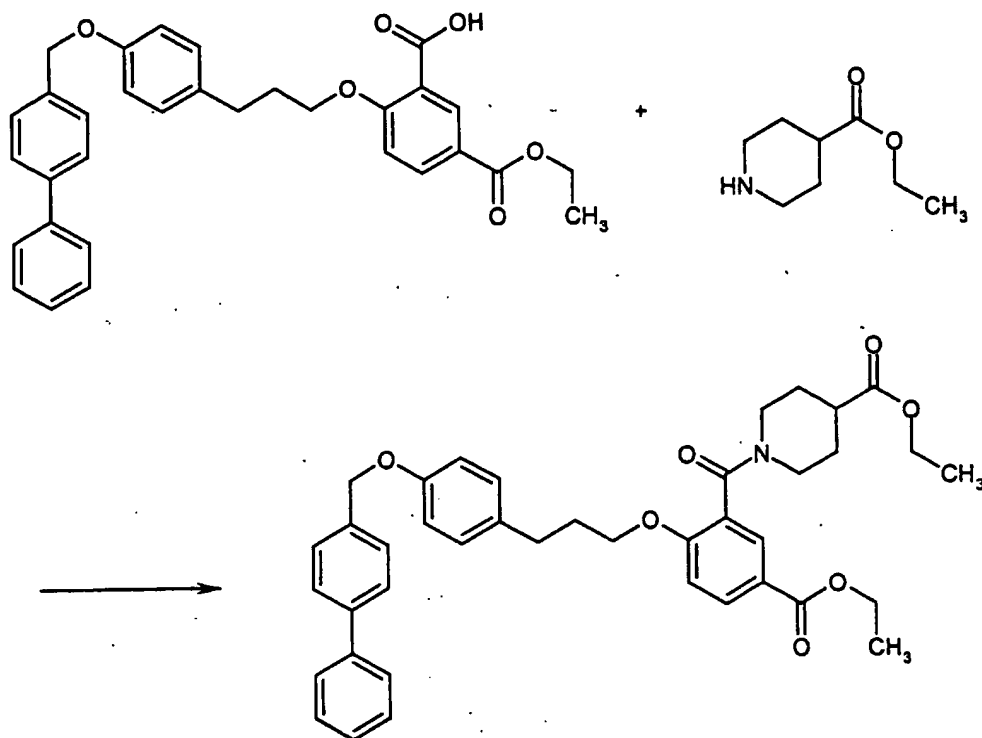
oder

25

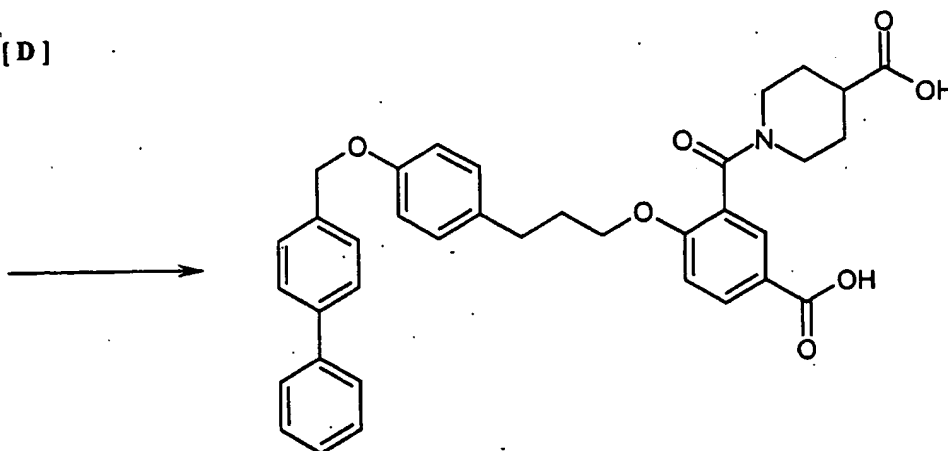
[D] in Verbindungen, die gemäß Verfahrensschritt [A], [B1], [B2], [B3] oder [C] hergestellt werden, die beiden Estergruppen verseift.

5 Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:

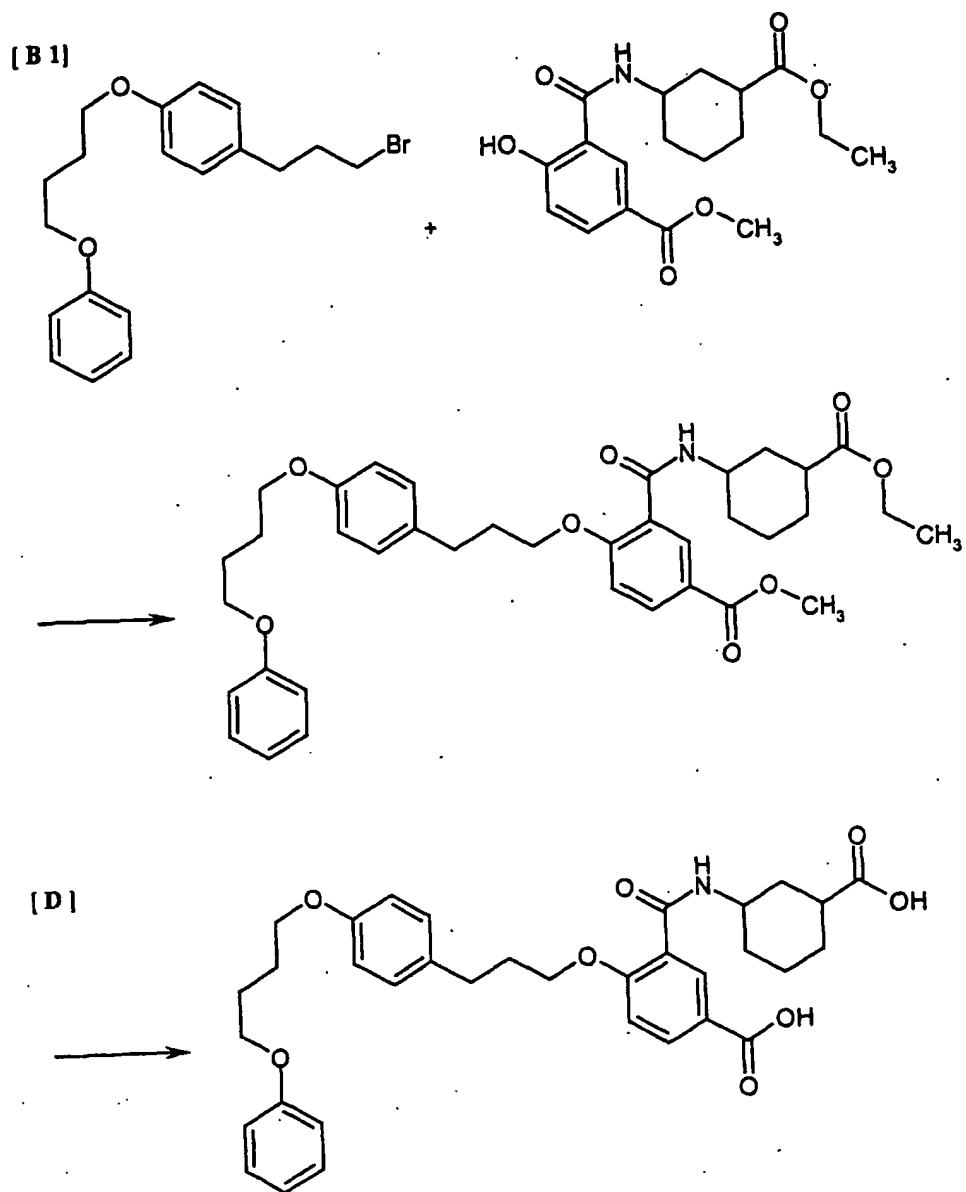
[A]



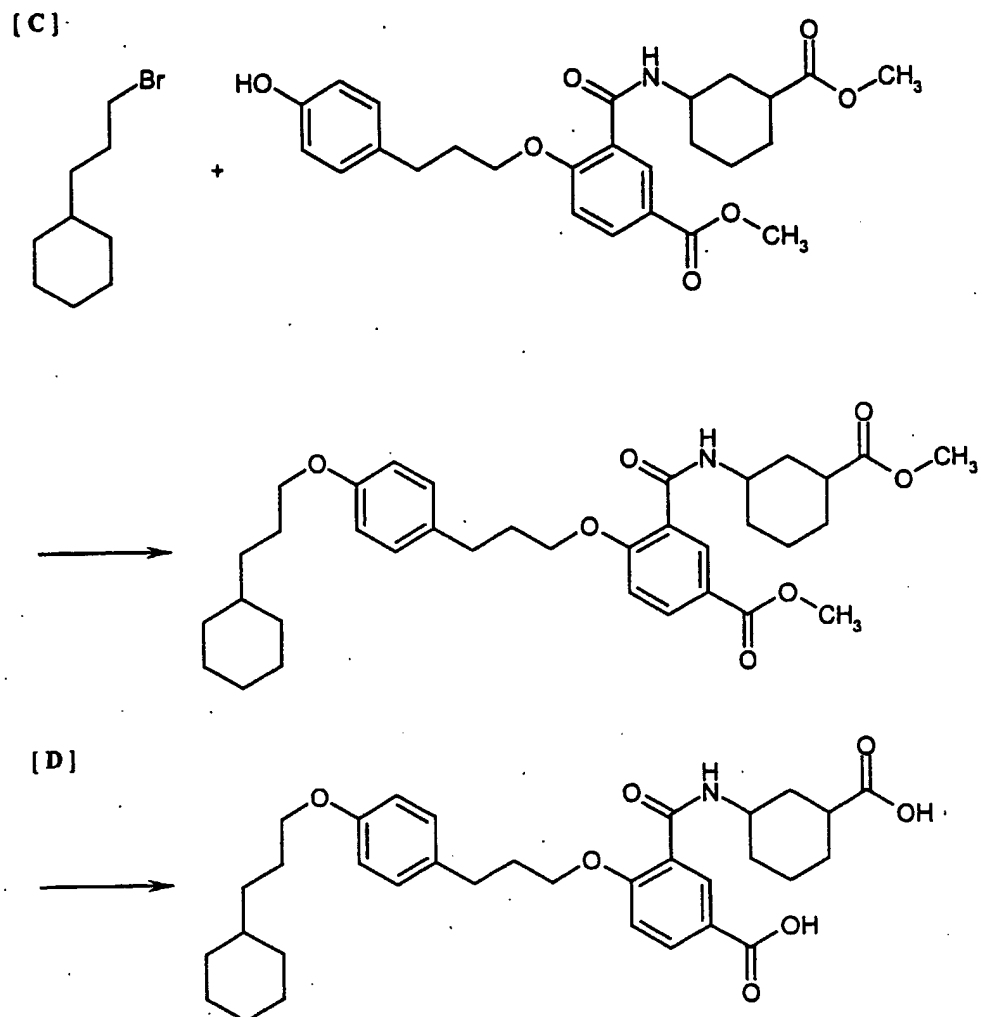
[D]



- 31 -

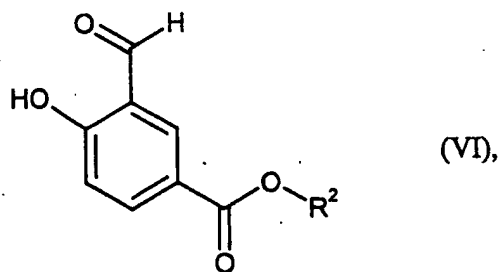


- 32 -



Verbindungen der Formel (II) können beispielsweise hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel (IVa) mit Verbindungen der Formel (VI)

5

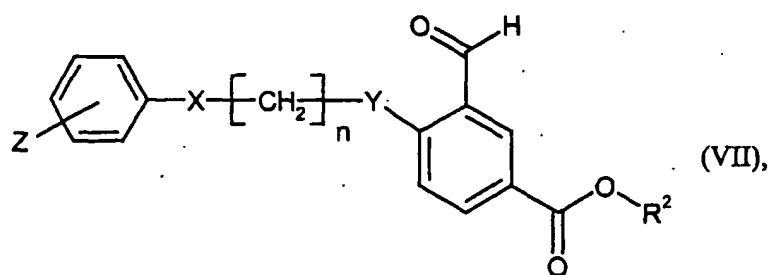


- 33 -

worin

R^2 für (C_1-C_6) -Alkyl steht,

5 zu Verbindungen der Formel (VII)



worin

10

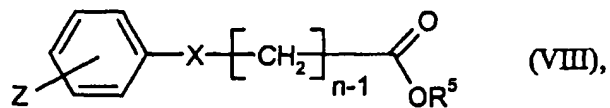
R^2 für (C_1-C_6) -Alkyl steht,

Y O bedeutet und

15 n, X und Z die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt und anschließend die Aldehydgruppe oxidiert.

Verbindungen der Formel (IVa) können beispielsweise hergestellt werden, indem
 20 man Verbindungen der Formel (VIII)

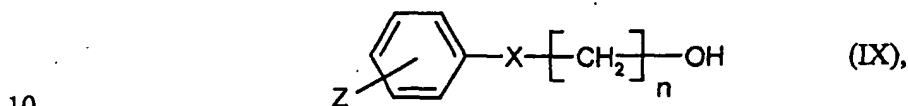


worin

R^5 für Wasserstoff oder einen Alkylrest steht und

5 n, X und Z die oben angegebene Bedeutung haben,

durch Reduktion der Carbonsäure- bzw. der Estergruppe in die entsprechenden Alkohole der Formel (IX)



worin

n, X und Z die oben angegebene Bedeutung haben,

15

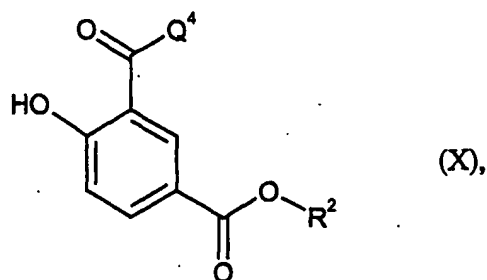
überführt und abschließend die Hydroxygruppe in eine Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen, Mesylat oder Tosylat umwandelt.

20 Verbindungen der Formel (IVb) können beispielsweise aus Verbindungen der Formel (VIII) hergestellt werden, indem man für den Fall, dass R^5 in Verbindungen der Formel (VIII) für Wasserstoff steht, die Carbonsäuregruppe in das entsprechende Säurechlorid überführt oder im Fall von Verbindungen der Formel (VIII), in denen R^5 für eine Alkylgruppe steht, in einem vorgeschalteten Schritt die entsprechende Estergruppe zunächst zur Carbonsäuregruppe verseift.

25

Verbindungen der Formel (Va) können beispielsweise hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel (III) mit Verbindungen der Formel (X)

- 35 -



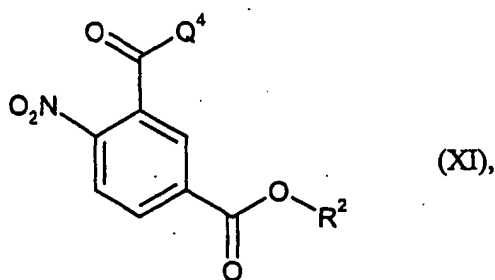
worin

5 Q^4 für Hydroxy oder Chlor steht und R^2 für (C₁-C₆)-Alkyl steht,

umsetzt.

10

Verbindungen der Formel (Vb) können beispielsweise hergestellt werden, indem man in einer ersten Amidkupplungsreaktion Verbindungen der Formel (III) mit Verbindungen der Formel (XI)



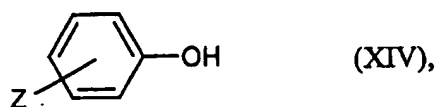
15

worin

20 Q^4 für Hydroxy oder Chlor steht und R^2 für (C₁-C₆)-Alkyl steht,

umsetzt und abschließend die Nitrogruppe zur entsprechenden Aminogruppe reduziert.

- 5 Verbindungen der Formel (VIIIa), entsprechend Verbindungen der Formel (VIII), in denen X für ein Sauerstoffatom und R^5 für einen Alkylrest steht, können beispielsweise hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel (XIV)



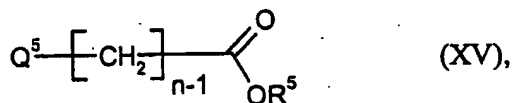
10

worin

Z die oben angegebene Bedeutung hat,

15

mit Verbindungen der Formel (XV)



worin

- 20 Q^5 für eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen, Mesylat oder Tosylat steht und

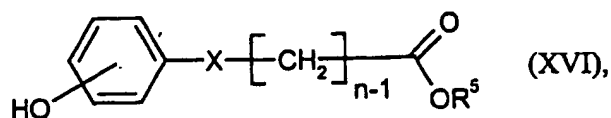
R^5 für einen Alkylrest steht,

25

umsetzt.

Verbindungen der Formel (VIIIb), entsprechend Verbindungen der Formel (VIII), in denen X für eine Bindung oder $-CH=CH-$, Z für $^*-O-L-M-R^4$ und R^5 für einen

Alkylrest steht, können beispielsweise hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel (XIII) mit Verbindungen der Formel (XVI)



5

worin

R^5 für einen Alkylrest steht,

10 X für eine Bindung oder $-\text{CH}=\text{CH}-$ steht, und

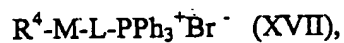
n die oben angegebene Bedeutung hat,

umsetzt.

15

Verbindungen der Formel (VIIIc), entsprechend Verbindungen der Formel (VIII), in denen X für eine Bindung, Z für $^*\text{-L-M-R}^4$ und R^5 für einen Alkylrest steht, können beispielsweise hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel (XVII)

20

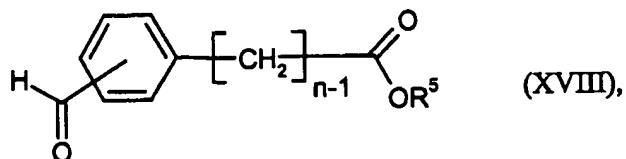


worin

R^4 , M und L die oben angegebene Bedeutung haben,

25

mit Verbindungen der Formel (XVIII)



worin

R^5 für einen Alkylrest steht und

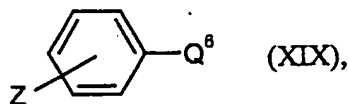
5

n die oben angegebene Bedeutung hat,

umsetzt.

10

Verbindungen der Formel (IXa), entsprechend Verbindungen der Formel (IX), in denen X für $-C\equiv C-$ und n für 1 steht, können beispielsweise hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel (XIX)



15

worin

Q^6 für eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Brom, Iod oder Trifluormethansulfonat steht und

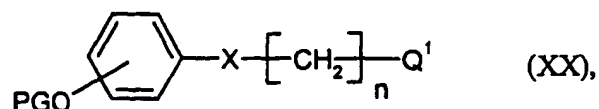
20

Z die oben angegebene Bedeutung hat,

mit Propargylalkohol umsetzt.

25

Verbindungen der Formel (XII) können beispielsweise hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel (Va) mit Verbindungen der Formel (XX)



worin

5 Q^1 für eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen, Mesylat oder Tosylat steht,

PG für eine geeignete Schutzgruppe wie beispielsweise eine Silyl-Schutzgruppe steht und

10

n und X die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt und anschließend die Schutzgruppe nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden abspaltet.

15

Verbindungen der Formel (XX) können beispielsweise hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel (XVI) mit üblichen, dem Fachmann bekannten Schutzgruppenreagenzien, wie beispielsweise Triisopropylsilylchlorid, umsetzt und anschließend die Carbonsäure- bzw. der Estergruppe in die Abgangsgruppe Q^1 , wie für Verbindungen der Formel (IVa) beschrieben, überführt.

20

Verbindungen der Formel (I), in denen R^1 Wasserstoff bedeutet, können statt aus den entsprechenden Alkylestern der Verbindungen der Formeln (III), (Va) oder (Vb) ($\text{R}^1 = \text{Alkyl}$) auch aus den entsprechenden Benzylestern ($\text{R}^1 = \text{Benzyl}$) hergestellt werden.

25

Bei den Amidkupplungen der Verfahrensschritte (II) + (III) \rightarrow (I); (III) + (X) \rightarrow (Va) (für $\text{Q}^4 = \text{Hydroxy}$) sowie des ersten Teilschritts (III) + (XI) \rightarrow (Vb) (für $\text{Q}^4 = \text{Hydroxy}$) werden die Amine vorzugsweise in Form ihrer Hydrochloride eingesetzt.

Die Umsetzungen erfolgen bevorzugt unter Standardbedingungen in Gegenwart von allgemein üblichen Reagenzien zur Amid- bzw. Peptidkupplung wie beispielsweise N-[(3-Dimethylamino)propyl]-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) und 1-Hydroxy-1H-benzotriazol-Hydrat (HOBt) in Gegenwart von Hilfsbasen wie
5 Triethylamin oder Diisopropylethylamin, in Lösemitteln wie Dichlormethan oder Dimethylformamid bei Raumtemperatur.

Bei den Amidkupplungen der Verfahrensschritte (III) + (X) → (Va) (für Q⁴ = Chlor) sowie des ersten Teilschritts (III) + (XI) → (Vb) (für Q⁴ gleich Chlor) werden die
10 Amine vorzugsweise in Form ihrer Hydrochloride eingesetzt. Die Umsetzungen erfolgen bevorzugt unter Standardbedingungen in Gegenwart von Hilfsbasen wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin, in Lösemitteln wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen 0°C und Raumtemperatur.

15 Die Esterverseifung bei der Herstellung von Verbindungen (I) nach Verfahren [D], bei denen R¹ und R² für Wasserstoff stehen, sowie beim ersten Teilschritt der Reaktion (VIII) → (IVb) erfolgt vorzugsweise in Gegenwart wässriger Alkalihydroxid-Lösung wie zum Beispiel 2-molarer Natronlauge bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 70°C unter Zusatz von mit Wasser mischbaren organischen Lösemitteln wie zum Beispiel Methanol oder Tetrahydrofuran oder Gemischen daraus.
20

Die Verfahrensschritte (IVa) + (Va) → (I); (IVa) + (Vb) → (I); (IVa) + (VI) → (VII); (XII) + (XIII) → (I); (XIV) + (XV) → (VIIIa); (XIII) + (XVI) → (VIIIb) sowie (Va) + (XX) → (XII) erfolgen vorzugsweise in inerten Lösemitteln wie beispielsweise
25 Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Acetonitril, Aceton oder Butyronitril, in Gegenwart von Hilfsbasen wie beispielsweise Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Caesiumcarbonat, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin oder Pyridin in einem Temperaturbereich zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des jeweiligen Lösemittels.

- Alternativ kann die Herstellung von Verbindung (VII) auch durch Umsetzung des Alkohols (IX) mit Verbindung (VI) unter Bedingungen der Mitsunobu-Reaktion erfolgen. Als Lösemittel eignen sich dafür besonders Ether wie zum Beispiel Tetrahydrofuran oder Chlorkohlenwasserstoffe wie zum Beispiel Dichlormethan. Die
- 5 Reaktion erfolgt in Gegenwart von Triphenylphosphin und Azoverbindungen wie zum Beispiel Azodiacbonsäure-diethylester (DEAD) oder Azodicarbonsäure-diisopropylester (DIAD). Der bevorzugte Temperaturbereich für die Durchführung der Reaktion liegt zwischen -10°C und Raumtemperatur.
- 10 Der Verfahrensschritt (IVb) + (Vb) \rightarrow (I) erfolgt vorzugsweise in einem inerten Lösemittel wie beispielsweise in Ether, Tetrahydrofuran, Dichlormethan oder Chloroform in Gegenwart einer Hilfsbasen wie beispielsweise Triethylamin, Diisopropylethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen 0°C und Raumtemperatur.
- 15 Der Verfahrensschritt (VII) \rightarrow (II) erfolgt unter üblichen, dem Fachmann für die Oxidation von Aldehyd- zu Carbonsäuregruppen bekannten Bedingungen. Gut geeignet ist dabei beispielsweise die Oxidation mit Natriumchlorit in Gegenwart von Wasserstoffperoxid und Natriumdihydrogenphosphat oder in Gegenwart von Amido-
- 20 schwefelsäure in einem Lösemittelgemisch aus Wasser mit Acetonitril oder Tetrahydrofuran oder Dioxan im Temperaturbereich zwischen 0°C und Raumtemperatur.
- Der Verfahrensschritt (VIII) \rightarrow (IX) erfolgt unter üblichen, dem Fachmann für die
- 25 Reduktion von Carbonsäure- bzw. Estergruppen zu den entsprechenden Alkoholgruppen bekannten Bedingungen, wie beispielsweise mit komplexen Metallhydriden wie Lithiumaluminiumhydrid in inerten Lösemitteln wie zum Beispiel Tetrahydrofuran im Temperaturbereich zwischen 0°C und dem Siedepunkt des jeweiligen Lösemittels.

Die Umwandlung der Alkoholfunktion in eine Abgangsgruppe Q^1 im Verfahrensschritt (IX) \rightarrow (IVa) kann auf vielfältige, dem Fachmann bekannte Art und Weise erfolgen. Vorzugsweise erfolgt die Reaktion zum entsprechenden Bromid in Tetrahydrofuran als Lösemittel bei Raumtemperatur mit einem Gemisch aus Triphenylphosphin und Tetrabrommethan oder in Dichlormethan als Lösemittel im Temperaturbereich zwischen 0°C und Raumtemperatur mit Phosphortribromid gegebenenfalls in Gegenwart von Pyridin. Vorzugsweise erfolgt die Reaktion zum entsprechenden Mesylat oder Tosylat in Dichlormethan als Lösemittel im Temperaturbereich zwischen 0°C und Raumtemperatur mit Methan-sulfonsäurechlorid bzw. para-Toluolsulfonsäurechlorid in Gegenwart von tertiären Aminen wie beispielsweise Triethylamin oder Diisopropylethylamin.

Die im ersten Teilschritt der Reaktion (VIII) \rightarrow (IVb) erhaltene Carbonsäuregruppe wird durch Chlorierung in das entsprechende Säurechlorid überführt. Bevorzugte Chlorierungsreagenzien sind Thionylchlorid oder Oxalylchlorid. Die Umsetzung erfolgt gegebenenfalls in Gegenwart katalytischer Mengen Dimethylformamid, wobei als Lösemittel halogenierte Kohlenwasserstoffe wie zum Beispiel Dichlormethan oder Chloroform zugesetzt werden können. Die Reaktionstemperatur liegt dabei zwischen 0°C und dem Siedepunkt des jeweiligen Lösemittels oder Chlorierungsreagenzes.

Die Reduktion der Nitrogruppe im zweiten Teilschritt der Reaktion (III) + (XI) \rightarrow (Vb) kann beispielsweise mit Zinn(II)-chlorid erfolgen. Bevorzugt ist die Reduktion mit Wasserstoff an Edelmetallkatalysatoren, wie zum Beispiel Palladium auf Kohle als Trägermaterial, bei einem Wasserstoffdruck von einem bis vier bar und Raumtemperatur in Methanol, Ethanol oder Essigsäureethylester als Lösemittel.

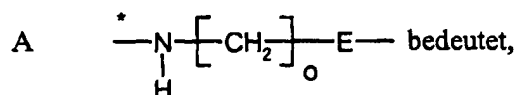
Der Verfahrensschritt (XVII) + (XVIII) \rightarrow (VIIIc) erfolgt unter üblichen, dem Fachmann für die Wittig-Reaktion bekannten Bedingungen. Die Reaktion erfolgt vorzugsweise in einem inerten Lösemittel wie beispielsweise in Hexan, Diethylether, Toluol oder Tetrahydrofuran, besonders bevorzugt in Tetrahydrofuran, in Gegenwart

einer starken Basen wie beispielsweise n-Butyllithium oder Natrium-bis-(trimethylsilyl)amid bei Temperaturen zwischen -50°C und Raumtemperatur.

5 Der Verfahrensschritt (XIX) -> (IXa) erfolgt vorzugsweise in Triethylamin als Löse-
mittel in Gegenwart von Kupfer(I)iodid, einem Palladium(II)-Salz wie beispielsweise
Dichlorbis(triphenylphosphin)-palladium ($[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2]\text{Cl}_2$) und Triphenylphosphin
bei Temperaturen zwischen 50°C und 70°C.

10 Die Verbindungen der Formel (III), (VI), (VIII), (X), (XI), (XIII), (XIV), (XV),
(XVI), (XVII), (XVIII), (XIX) und (XX) sind dem Fachmann an sich bekannt oder
lassen sich nach üblichen literaturbekannten Verfahren herstellen.

Darüber hinaus können Verbindungen der Formel (I),
15 worin.



20 R^1 Wasserstoff bedeutet,

R^2 Wasserstoff bedeutet,

n 3 bedeutet,

25 X eine Bindung bedeutet,

Y O bedeutet,

Z sich in para Stellung zum Substituenten X befindet,

G O bedeutet und

E, L, M, R⁴, m und o die oben angegebene Bedeutung haben

5

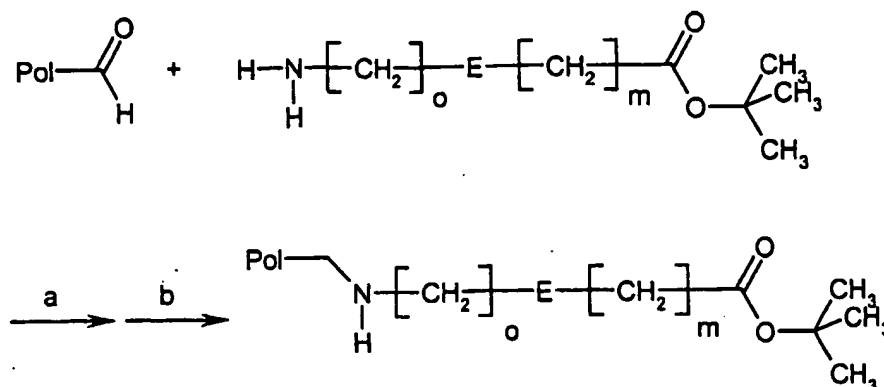
auch mit Hilfe der Festphasensynthese hergestellt werden:

An eine Festphase aus der Gruppe von mit zwischen 1 und 30 % Divinylbenzol (DVB) quervernetztem micro- oder macroporösem Polystyrol (PS), Polystyrol/Polyethylenglycol (PS/PEG) Propf- oder Blockcopolymeren und funktio-

10 nalisierten Glasoberflächen (controlled pore glass, CPG) werden über eine an der Festphase vorhandene Benzaldehydfunktionalität primäre Amine als Imin angebunden und anschließend zum sekundären Amin reduziert. Vorzugsweise wird hierzu 4-(4-Formyl-3-methoxyphenoxy)butyrylaminomethylharz, basierend auf mit 2 %

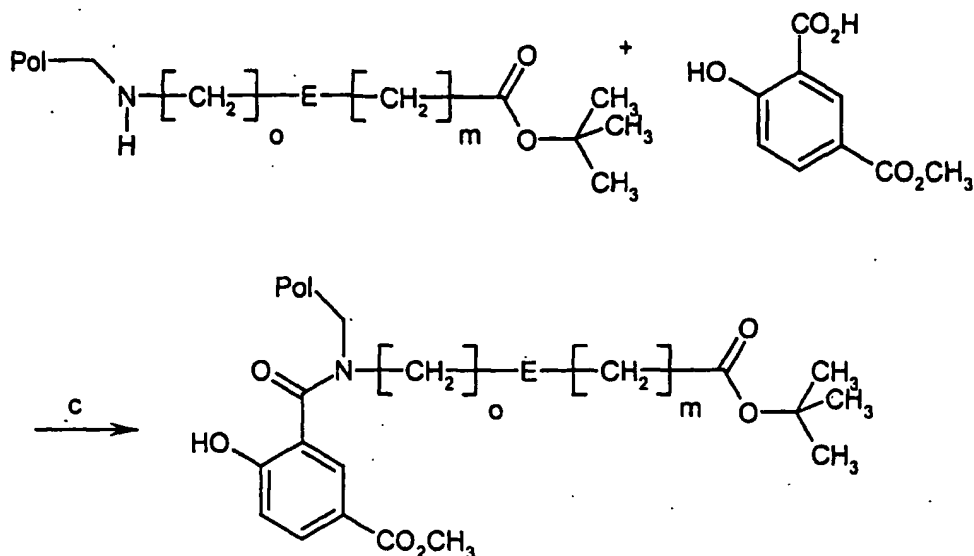
15 DVB quervernetztem PS ("Pol-CHO", Nova Biochem), mit einem zwei- bis fünffachen Überschuss einer an der Säurefunktionalität *t*-Butyl- oder *t*-Hexyl geschützten cyclischen oder acyclischen β -, γ - oder δ -Aminosäure vorzugsweise als deren Hydrochloride in Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Dichlormethan, Dioxan Tetrahydrofuran, Toluol oder anderen geeigneten Lösungsmitteln mit oder

20 ohne wasserentziehende Mittel wie Trimethylorthoformiat, Natriumsulfat oder Magnesiumsulfat, gegebenenfalls in Gegenwart von Hilfsbasen wie Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin und Pyridin bei Temperaturen zwischen Raumtempertur und 50°C für 2 bis 24 Stunden umgesetzt (Reaktion a):



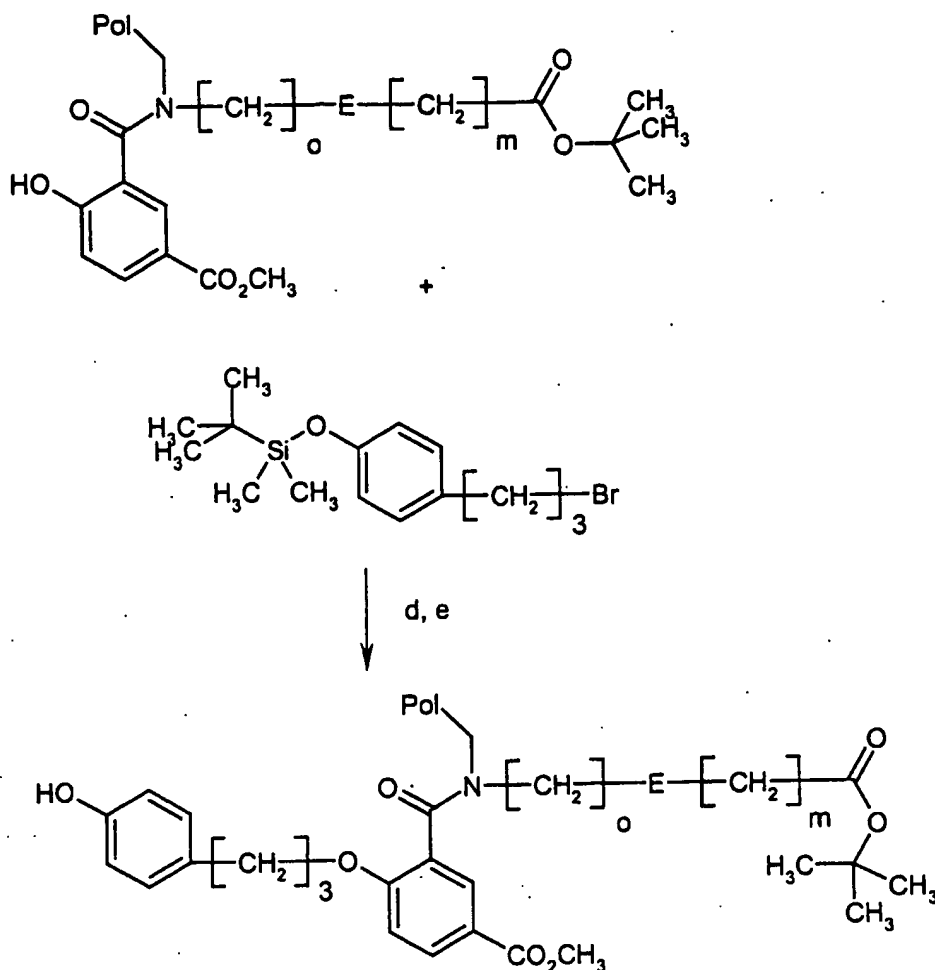
Anschließend wird die Festphase entweder ein oder mehrfach mit verschiedenen Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Dichlormethan, Dioxan Tetrahydrofuran, Toluol, Acetonitril oder Methanol gewaschen oder direkt weiter in der anschließenden Reduktion umgesetzt. Hierzu wird die Festphase mit einem zwei- bis zehnfachen Überschuss an Reduktionsmitteln wie Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Natriumtriacetoxymborhydrid oder Tetrabutylammoniumborhydrid in Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran oder Methanol bzw. auch Gemischen dieser bei Temperaturen zwischen -78°C und Raumtemperatur gegebenenfalls unter Zugabe von bis zu 100 Äquivalenten Essigsäure für 0,5 bis 18 Stunden umgesetzt (Reaktion b).

Nach Waschen und Trocknen der Festphase nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren wird diese nun mit 2-Hydroxy-5-methoxycarbonylbenzoesäure zur Reaktion gebracht. Dazu werden die dem Fachmann bekannten Reagenzien zur Amid- bzw. Peptidkupplung eingesetzt. Beispielsweise handelt es sich dabei um N-[(3-Dimethylamino)propyl]-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) und 1-Hydroxy-1H-benzotriazol-Hydrat (HOBT), die in Gegenwart von Hilfsbasen wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin in Lösemitteln wie Dichlormethan oder Dimethylformamid bei Raumtemperatur eingesetzt werden (Reaktion c).



Nach Waschen und Trocknen der Festphase nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren wird diese nun mit 1 bis 5 Äquivalenten 3-Brom-(4-*tert*-butyldimethylsilyloxyphenyl)-propan oder 3-Brom-(4-tri-*iso*-propylsilyloxyphenyl)-propan und einer Base aus der Gruppe von Natriumcarbonat, Natriumhydrid, Kaliumcarbonat und Caesiumcarbonat in polaren aprotischen Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon gegebenenfalls unter Zugabe von 18-Krone-6 oder Tetrabutylammoniumiodid bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des entsprechenden Lösungsmittels für 1-24 Stunden umgesetzt (Reaktion d). Nach Waschen und Trocknen der Festphase nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren wird diese nun mit 2 bis 10 Äquivalenten Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur für 2-24 Stunden zur Reaktion gebracht und so die Silylschutzgruppe abgespalten (Reaktion e).

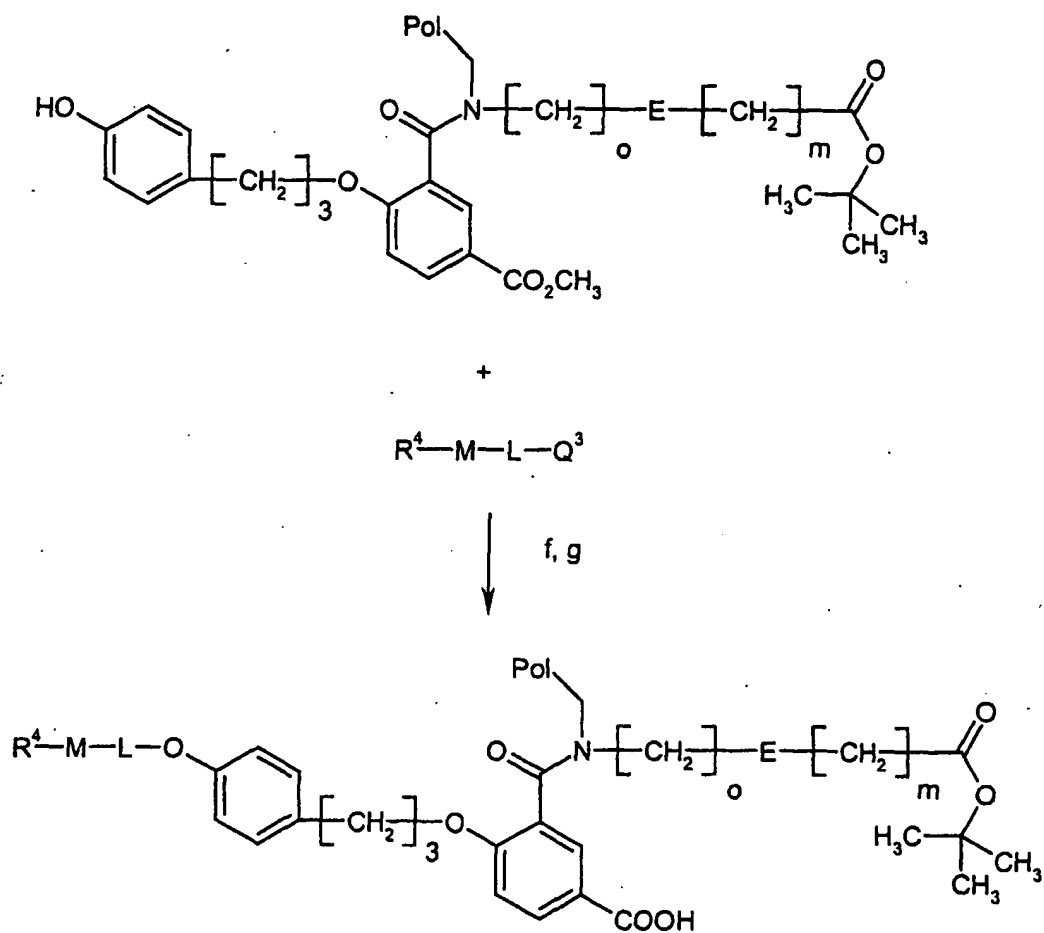
- 47 -



- 5 Nach Waschen und Trocknen der Festphase nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren wird diese nun mit Verbindungen der Formel $\text{R}^4\text{-M-L-Q}^3$ umgesetzt, wobei Q^3 für Chlor, Brom, Jod, Mesylat, Tosylat, oder eine andere, dem Fachmann bekannte Abgangsgruppe in nucleophilen Substitutionsreaktionen steht.
- Die Reaktionen werden unter Verwendung einer Base aus der Gruppe von Natriumcarbonat, Natriumhydrid, Kaliumcarbonat und Caesiumcarbonat in polaren aprotischen Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, gegebenenfalls unter Zugabe von 18-Krone-6 oder Tetrabutylamoniumiodid, bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des jeweiligen Lösungsmittels für 1-24 Stunden durchgeführt (Reaktion f). Nach
- 10 Waschen und Trocknen der Festphase nach üblichen, dem Fachmann bekannten

Verfahren wird an dieser nun der Methylester mit Basen wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Caesiumcarbonat, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in Gemischen aus polaren Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran, Dioxan oder N-Methylpyrrolidon mit Wasser oder Methanol bei Temperaturen zwischen 0°C und 60°C verseift (Reaktion g).

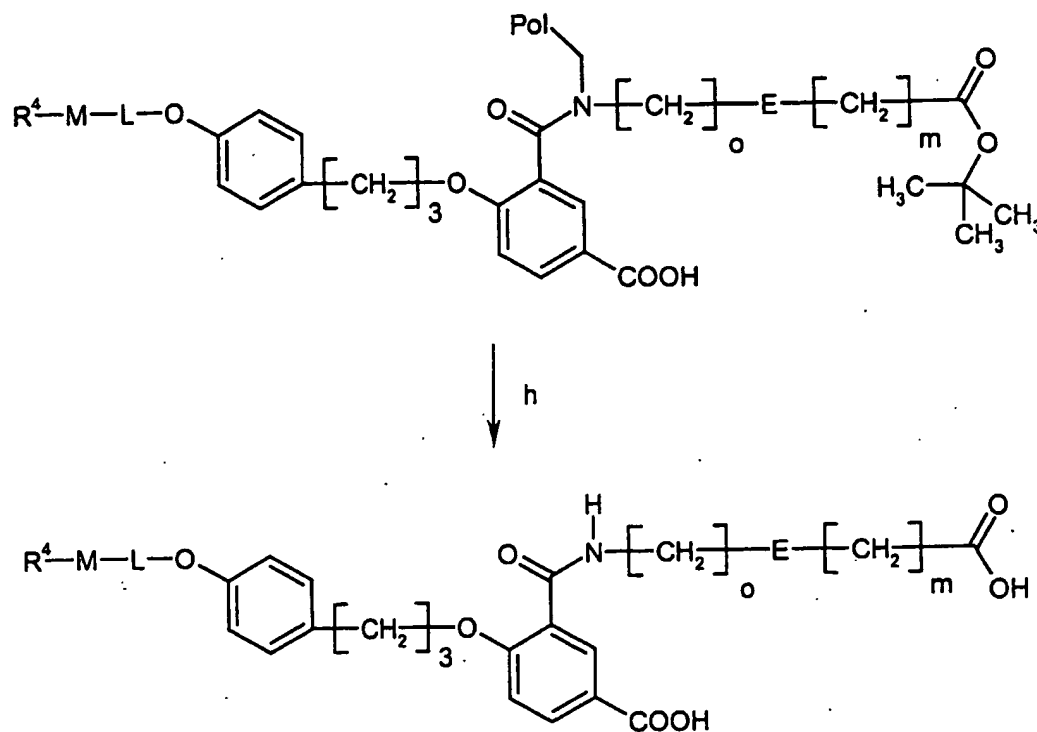
5



Nach gründlichem Waschen der Festphase mit gängigen Lösungsmitteln wie Methanol, Dichlormethan, Wasser, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, Dioxan, Tetrahydrofuran, Acetonitril oder Toluol wird diese getrocknet. Anschließend wird das Produkt mit einem Gemisch aus 20-70 % Trifluoressigsäure in Dichlormethan von der Festphase abgespalten, wobei gleichzeitig die *t*-Butylschutzgruppe entfernt wird (Reaktion h). Nach Filtration zur Abtrennung der

10

Festphase und Einengen im Vakuum bei Temperaturen zwischen 0°C und 100°C liegen die Produkte in Reinheiten zwischen 75 % und 100 % vor.



5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum. Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

10

Die pharmazeutische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) lässt sich durch ihre Wirkung als selektive Antagonisten des Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptors 2 erklären.

15

Als „selektiv“ werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung solche Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptor Antagonisten bezeichnet, welche die Aktivität des Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptor 2 bei einer um mehr als den Faktor 10, vorzugsweise mehr als den

Faktor 100, insbesondere mehr als den Faktor 1000, geringeren Konzentration inhibieren, als eine äquivalente Aktivität des Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptors 1. Bezüglich der Testmethoden für die Bestimmung der Selektivität sei auf die in Abschnitt B 1. bzw. B 2. beschriebenen Testmethoden verwiesen.

5

Als „Antagonisten“ werden im Rahmen der vorliegenden Erfindung solche Modulatoren des Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptors bezeichnet, die antagonistisch wirksam sind und lediglich eine partielle, vorzugsweise keine messbare agonistische Komponente enthalten.

10

Die Verbindungen der Formel (I) sind geeignet für die Prophylaxe und/oder Behandlung von verschiedenen Erkrankungen, insbesondere von kardiovaskulären Erkrankungen.

15

Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: atriale und ventrikuläre Arrhythmien, Myokardinfarkt, Arteriosklerose, Herzinsuffizienz, stabile und instabile Angina pectoris, myokardiale Ischämie, transitorische und ischämische Attacken, Hirnschlag, entzündliche kardiovaskuläre Erkrankungen, koronare Herzerkrankung, periphere und kardiale Gefäßerkrankungen, periphere Durchblutungsstörungen, Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan transluminalen Angioplastien (PTA) und transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), pulmonale Hypertonie, Koronarspasmen, Thrombosen, thromboembolische Erkrankungen, Bypass-Operationen, Herztransplantationen, Ödembildung, Schock, Bluthochdruck, akutes Nierenversagen, entzündliche Erkrankungen, asthmatische Erkrankungen, Chronic Obstructive Airways Disease (COPD), Schmerzzustände, Prostatahypertrophie, entzündliche Hauterkrankungen, Plazentainsuffizienz, Plazentationsstörungen, Inkontinenz, Blasenentzündung, hyperaktive Blase, Erkrankungen der Nebenniere wie zum Beispiel Phäochromozytom und Nebennierenapoplexie, Erkrankungen des Darms wie zum Beispiel Morbus Crohn oder Diarrhoe.

25

30

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

- 5 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.
- 10 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindungen.
- 15 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung und einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen. Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt: Cysteinyl-Leukotrien-Rezeptor-1-Antagonist, Cysteinyl-
- 20 Leukotrien-Biosynthese-Inhibitor, Thrombolytika, ein Thrombozytenaggregationshemmer, β -Blocker, Nitrate, Ca-Kanal-Blocker und/oder ein anti-inflammatorischer Wirkstoff, wie zum Beispiel ein Cyclooxygenase-Hemmer.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral,
- 25 parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

- Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.
- 30

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nicht-
5 überzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatine-kapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen,
10 Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan,
15 percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a.
20 Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen, -sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen, Vaginalkapseln, wäßrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (wie beispielsweise Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.
25

Bevorzugt ist die parenterale, insbesondere die intravenöse Applikation, z.B. als iv Bolus Injektion (d.h. als Einzelgabe, z.B. per Spritze), Kurzzeitinfusion (d.h. Infusion über einen Zeitraum von bis zu einer Stunde) oder Langzeitinfusion (d.h. Infusion
30 über einen Zeitraum von mehr als einer Stunde). Das applizierte Volumen kann dabei in Abhängigkeit von den speziellen Bedingungen zwischen 0,5 bis 30, insbesondere

1 bis 20 ml bei der iv Bolus Injektion, zwischen 25 bis 500, insbesondere 50 bis 250 ml bei der Kurzzeitinfusion und zwischen 50 bis 1000, insbesondere 100 bis 500 ml bei der Langzeitinfusion betragen. Hierzu kann es vorteilhaft sein, den Wirkstoff in fester Form bereitzustellen (z.B. als Lyophilisat oder als Salz) und erst unmittelbar vor der Applikation im Lösungsmedium zu lösen.

Hierbei müssen die Applikationsformen steril und pyrogenfrei sein. Sie können auf wässrigen oder Mischungen aus wässrigen und organischen Lösungsmitteln basieren. Dazu zählen z.B. wässrige Lösungen, Mischungen aus wässrigen und organischen Lösungsmitteln (insbesondere Ethanol, Polyethylenglykol (PEG) 300 oder 400), wässrige Lösungen enthaltend Cyclodextrine oder wässrige Lösungen enthaltend Emulgatoren (grenzflächenaktive Lösungsvermittler, z.B. Lecithin oder Pluronic F 68, Solutol HS15, Cremophor). Bevorzugt sind hierbei wässrige Lösungen.

Für die parenterale Applikation eignen sich weitgehend isotone und euhydrische Formulierungen, z.B. solche mit einem pH-Wert zwischen 3 und 11, vorzugsweise zwischen 6 und 8, insbesondere um 7,4.

Die Verpackung der Injektionslösungen erfolgt in geeigneten Behältnissen aus Glas oder Kunststoff, z.B. in Durchstichflaschen (Vials). Aus diesen kann die Lösung direkt entnommen und appliziert werden. Im Falle eines Lyophilisats wird sie in dem Vial aufgelöst durch Zuspritzen eines geeigneten Lösungsmittels und dann entnommen. Die Verpackung der Infusionslösungen erfolgt in geeigneten Behältnissen aus Glas oder Kunststoff, z.B. in Flaschen oder kollabierenden Kunststoffbeuteln.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Laktose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole),

Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Im Allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den erfindungsgemäßen Wirkstoff in Gesamtmengen von etwa 0,01 bis etwa 700, vorzugsweise 0,01 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den erfindungsgemäßen Wirkstoff vorzugsweise in Mengen von etwa 0,1 bis etwa 80, insbesondere 0,1 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

A. Beispiele**Abkürzungen:**

DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
d. Th.	der Theorie
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fp.	Schmelzpunkt
ges.	gesättigt
H	Stunde
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
konz.	konzentriert
Kp.	Siedepunkt
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
LDA	Lithium-Diisopropylamid
MPLC	Mitteldruck-, Mittelleistungsflüssigchromatographie
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
proz.	prozentig
RP-HPLC	Reverse Phase HPLC
RT	Raumtemperatur
R _f	Retentionsindex (bei DC)
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

HPLC- und LC-MS-Methoden:**Methode 1 (HPLC)**

- 5 Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5 ml HClO₄/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2%B, 0.5 min 2%B, 4.5 min 90%B, 6.5 min 90%B; Fluss: 0.75 ml/min; Ofen: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 2 (HPLC)

- 10 Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5 ml HClO₄/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2%B, 0.5 min 2%B, 4.5 min 90%B, 9 min 90%B; Fluss: 0.75 ml/min; Ofen: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 3 (LC-MS)

- 15 Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05% Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5%B → 2.0 min 40%B → 4.5 min 90%B → 5.5 min 90%B; Ofen: 45°C; Fluss: 0.0 min 0.75 ml/min → 4.5 min 0.75 ml/min → 5.5 min 1.25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.
- 20

Methode 4 (HPLC)

- Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5 ml HClO₄/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2%B, 0.5 min 2%B, 4.5 min 90%B, 15 min 90%B; Fluss: 0.75ml/min; Ofen: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.
- 25

Methode 5 (HPLC)

Instrument: Symmetry TM C18 3.9*150 mm; flow 1,5 ml/min; eluent water (A)/ acetonitrile (B); gradient -0.6 min 10% of B, -3.8 min 100% B, -5.0 min 100% B, -5.5 min 10% B; stop time 6.0 min; injection volume 10 µl; diode array detector
5 signal 214 nm and 254 nm.

Methode 6 (LC-MS)

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule:
Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4mm; Eluent A: 1 l Wasser +
10 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige
Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A →
4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen:
50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 7 (LC-MS)

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule:
Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser +
0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige
Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A →
20 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min. 2 ml/min; Ofen:
50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 8 (LC-MS)

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule:
25 Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500 µl
50%ige Ameisensäure / l, Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l;
Gradient: 0.0 min 0%B → 2.9 min 70%B → 3.1 min 90%B → 4.5 min 90%B; Ofen:
50 °C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 9 (LC-MS)

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50 mm x 4.6 mm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; 5 Gradient: 0.0 min 10%B → 3.0 min 95%B → 4.0 min 95%B; Ofen: 35°C; Fluss: 0.0 min 1.0 ml/min → 3.0 min 3.0 ml/min → 4.0 min 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 10 (LC-MS)

10 Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

15

Methode 11 (LC-MS)

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE, 50mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure; Eluent B: 1 l Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure; 20 Gradient: 0.0 min 0%B → 0.2 min 0%B → 2.9 min 70%B → 3.1 min 90%B → 4.5 min 90%B; Ofen: 45°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 12 (HPLC)

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil 100 RP-18, 125 mm x 4 25 mm, 5µm; Eluent A: 1 l Wasser + 4 Flaschen PIC B7, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0.0 min 2%B, 1.0 min 2%B, 9.0 min 90%B, 13 min 90%B, 13.5 min 2%B, 15.5 min 2%B; Fluss: 2 ml/min; Ofen: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

(PIC B7: Heptan sulfonic acid von Millipore/Waters Corp.)

Methode 13 (LC-MS)

Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient:
5 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

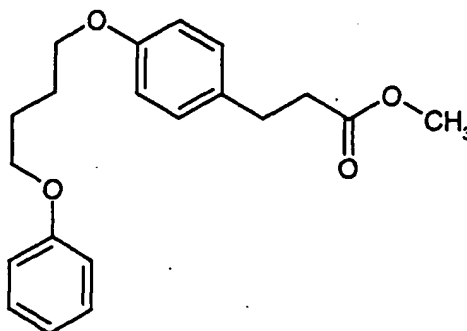
Methode 14 (LC-MS)

Instrument: Micromass Quattro LCZ, mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient:
10 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

AusgangsverbindungenBeispiel I

3-[4-(4-Phenoxybutoxy)phenyl]propansäure-methylester

5



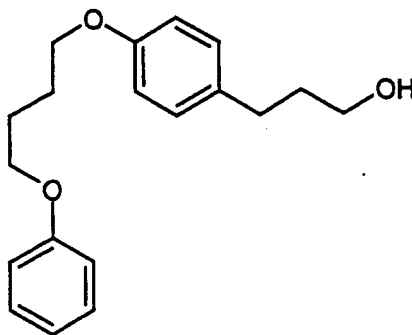
10 Eine Lösung von 10.0 g 3-(4-Hydroxyphenyl)propansäure-methylester und 12.7 g 4-Phenoxy-1-butylbromid in 100 ml Acetonitril wird mit 11.5 g Kaliumcarbonat versetzt und 15 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit Ethylacetat und Wasser aufgenommen. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach 15 Einrotieren wird das Rohprodukt durch Saugfiltration über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 19:1 gereinigt. Es werden 12.6 g Produkt erhalten.

DC: R_f -Wert: 0.36 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

HPLC (Methode 1): R_t : 5.41 min.

20 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7.32-7.23 (m, 2H), 7.11 (d, 2H), 6.96-6.82 (m, 5H), 3.98 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 2.77 (t, 3H), 2.57 (t, 2H), 1.85 (m, 4H).

MS (ESI $^+$): m/z = 329 ($\text{M}+\text{H}^+$), 351 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Beispiel II**3-[4-(4-Phenoxybutoxy)phenyl]-1-propanol**

5

20.1 ml einer 1-molaren Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran wird vorgelegt. Unter Rühren wird eine Lösung von 12.0 g 3-[4-(4-Phenoxybutoxy)phenyl]propansäure-methylester in 40 ml THF so zugetropft, dass das Gemisch gerade anfängt zu siedern. Es wird 30 Minuten bei Raumtemperatur nachgerührt. Zu der Suspension wird vorsichtig 1 ml Methanol zugegeben, um überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid zu hydrolysieren. Anschließend wird der Ansatz auf 1-molare Salzsäure gegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren und Einrötieren werden 10.9 g Produkt erhalten.

15

HPLC (Methode 1): R_t : 4.94 min.

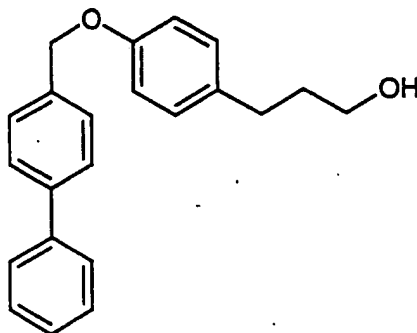
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7.30-7.24 (m, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.95-6.88 (m, 3H), 6.83 (d, 2H), 4.39 (t, 1H), 4.01 (m, 4H), 3.38 (quart, 2H), 2.53 (t, 2H), 1.83 (m, 4H), 1.67 (m, 2H).

20

MS (ESI $^+$): m/z = 301 ($\text{M}+\text{H}^+$), 323 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Beispiel III

3-[4-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]-1-propanol



5

12.8 g (41.4 mmol) 4-Phenylbenzylbromid, 6.94 g (45.6 mmol) 4-Hydroxyphenylpropanol und 6.87 g (49.7 mmol) Kaliumcarbonat werden in 50 ml Butyronitril 6 Stunden bei 120 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird von den anorganischen Salzen abgesaugt und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wird über Kieselgel 60 (Laufmittelgradient Cyclohexan --> Cyclohexan/Ethylacetat 60:40) chromatographisch gereinigt. Man erhält 4.90 g (37 % d. Th.) Produkt.

10

Fp.: 128 °C.

HPLC (Methode 1): R_t: 5.12 min.

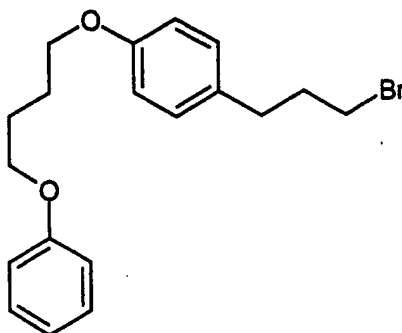
15

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7.70-7.64 (m, 4H), 7.55-7.42 (m, 4H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.11 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.39 (t, 1H), 3.39 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 1.67 (quint, 2H).

MS (DCI): m/z = 336 (M+NH₄⁺).

Beispiel IV

1-(3-Brompropyl)-4-(4-phenoxybutoxy)benzol



5.

10.0 g 3-[4-(4-Phenoxybutoxy)phenyl]-1-propanol werden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 10.5 g festem Triphenylphosphin versetzt. Zu der Lösung gibt man 13.2 g festes Tetrabrommethan. Nach etwa 5 Minuten beginnt das Gemisch trübe zu werden. Nach einer Stunde ist die Reaktion beendet. Es wird vom Niederschlag

10 abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Saugfiltration an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 15:1 als Laufmittel gereinigt. Es werden 8.5 g Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t : 6.01 min.

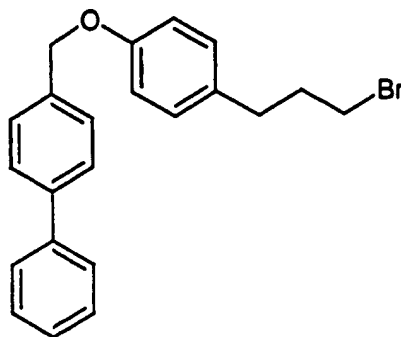
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7.29-7.24 (m, 2H), 7.12 (d, 2H), 6.94-6.89 (m, 3H), 6.86 (d, 2H), 4.00 (m, 4H), 3.48 (t, 2H), 2.63 (t, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.84 (m, 4H).

15

MS (DCI, NH_3): $m/z = 380/382$ ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Beispiel V

4-{{[4-(3-Brompropyl)phenoxy]methyl}-1,1'-biphenyl}



5

Analog zu dem unter Beispiel IV beschriebenen Verfahren wird 4-{{[4-(3-Brompropyl)phenoxy]methyl}-1,1'-biphenyl durch Bromierung von 3-[4-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]-1-propanol erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t : 6.10 min

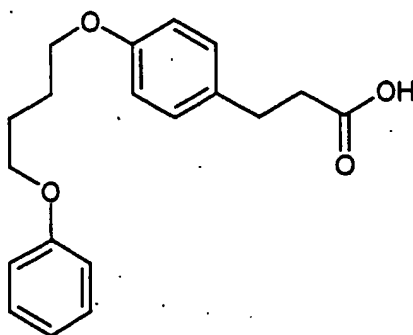
10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7.70-7.64 (m, 4H), 7.55-7.43 (m, 4H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.14 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.48 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.05 (quint, 2H).

MS (DCI): m/z = 400 ($M + \text{NH}_4^+$).

15

Beispiel VI

3-[4-(4-Phenoxybutoxy)phenyl]propansäure



Eine Lösung von 10 g 3-[4-(4-Phenoxybutoxy)phenyl]propansäure-methylester in 100 ml Tetrahydrofuran wird mit je 100 ml Methanol und 100 ml 2-molarer Natronlauge versetzt. Es wird zwei Stunden lang auf 60°C erwärmt. Dann wird mit 2-molarer Salzsäure angesäuert und der Grossteil der organischen Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es fällt ein Niederschlag aus, der bei Raumtemperatur abgesaugt und mit Wasser gewaschen wird. Es werden 7.7 g Produkt erhalten.

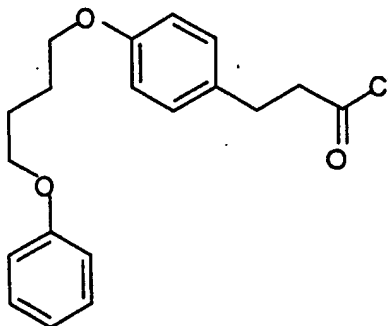
HPLC (Methode 1): R_t : 4.77 min.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 12.10 (s, breit, 1H), 7.32-7.23 (m, 2H), 7.12 (d, 2H), 6.95-6.81 (m, 5H), 4.00 (m, 4H), 2.73 (t, 2H), 2.48 (t, 2H), 1.85 (m, 4H).

MS (DCI, NH_3): $m/z = 332.2$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

Beispiel VII

3-[4-(4-Phenoxybutoxy)phenyl]propansäurechlorid

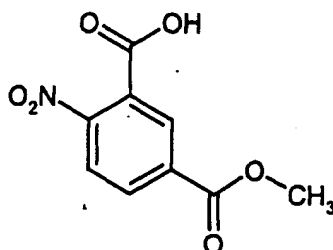


15

Eine Suspension von 250 mg 3-[4-(4-Phenoxybutoxy)phenyl]propansäure in 10 ml Chloroform wird auf ca. 40°C erwärmt. Dabei bildet sich eine Lösung. Es wird mit 1.4 ml Oxalylchlorid versetzt (Gasentwicklung). Das Gemisch wird zum Rückfluss erhitzt. Nach zwei Stunden wird der Ansatz zur Trockene einrotiert und das Produkt am Hochvakuum getrocknet. Es werden 264 mg Produkt erhalten.

20

MS (DCI, NH_3): $m/z = 350/352$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

Beispiel VIII**5-(Methoxycarbonyl)-2-nitrobenzoesäure**

5

Eine Lösung von 2.0 g 3-Formyl-4-nitrobenzoesäure-methylester [M.G. Vetelino et al., *Tetrahedron Lett.* **35**, 219-222 (1994).] in 20 ml Acetonitril wird bei 10°C mit einer Lösung von 320 mg Natriumdihydrogenphosphat in 10 ml Wasser und 1 ml Wasserstoffperoxid (35%ig) versetzt. Dann läßt man eine Lösung von 1.5 g Natriumchlorit in 10 ml Wasser im Verlauf von 15 Minuten zutropfen. Anschließend wird das Gemisch noch weitere 2 Stunden bei 10°C gerührt. Die Reaktion wird durch Zusatz von 400 mg Natriumsulfit beendet. Es wird mit 2-molarer Salzsäure verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Der organische Extrakt wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet.

15

Nach Filtrieren und Einrotieren werden 225 mg Produkt erhalten.

HPLC (Methode 1): R_t : 3.68 min.

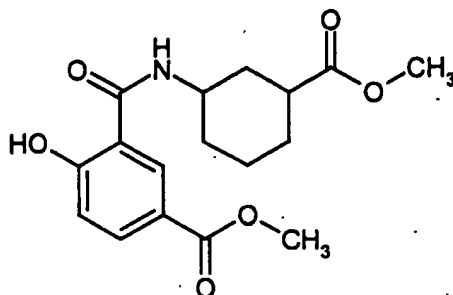
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 14.22 (s breit, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 3.92 (s, 3H).

MS (DCI, NH_3): m/z = 243 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 260 ($\text{M}+\text{N}_2\text{H}_7^+$).

20

Beispiel IX

4-Hydroxy-3-({[3(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäuremethylester



5

Methode 1:

10 g 3-Aminocyclohexan-1-carbonsäure-Hydrochlorid werden zusammen mit 15.5 ml Trimethylsilylchlorid in 55 ml Methanol bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Durch anschließendes Entfernen des Lösemittels und aller weiteren flüchtigen Komponenten am Rotationsverdampfer werden 8 g 3-Aminocyclohexan-1-carbonsäuremethylester-Hydrochlorid erhalten. Eine Lösung von 7.37 g 2-Hydroxy-5-carbomethoxybenzoesäure [CAS-Nr. 79128-78-2] in 1000 ml Dichlormethan wird nacheinander mit 8.0 g 3-Aminocyclohexan-1-carbonsäuremethylester-Hydrochlorid, 14.4 g N-[(3-Dimethylamino)propyl]-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), 5.1 g 1-Hydroxy-1H-benzotriazol-Hydrat (HOBT) und 11 ml Triethylamin versetzt. Nach 15 Stunden bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 250 ml Wasser versetzt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Dichlormethan- und Ethylacetat-Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren und Einengen wird ein Öl erhalten, das zunächst mittels Saugfiltration über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 4:1 als Laufmittel vorge-
reinigt wird. Das so erhaltene Produkt enthält ein Gemisch aller vier möglichen Stereoisomere: cis-Racemat und trans-Racemat. Die Abtrennung des Grossteils eines der beiden Racemate gelingt durch Kristallisation aus Cyclohexan, dem etwa 5 % Ethylacetat beigemischt sind. Dabei werden 4.18 g Produkt erhalten (Racemat A).

25

Das nach Einrotieren der Mutterlauge verbleibende Produkt wird mittels präparativer HPLC an achiraler RP-Säule getrennt. Dabei werden weitere 0.2 g des Materials der Fraktion 1 erhalten und mit dieser vereinigt. Darüber hinaus werden 1.55 g des anderen Racemats gewonnen (Racemat B).

5 Racemat A:

HPLC (Methode 1): R_f : 4.50 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 13.34 (s breit, 1H), 8.92 (d breit, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.49 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.92-1.78 (m, 3H), 1.56-1.15 (m, 4H).

10 MS (DCI, NH_3): $m/z = 336.1$ ($\text{M}+\text{H}^+$), 353 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Racemat B:

HPLC (Methode 1): R_f : 4.42 min.

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 13.13 (s breit, 1H), 8.76 (d breit, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.83-1.45 (m, 7H).

MS (DCI, NH_3): $m/z = 336.1$ ($\text{M}+\text{H}^+$), 353 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Methode 2:

20 Das Racemat B kann in präparativem Massstab chromatographisch in seine optischen Antipoden aufgespalten werden.

Methode: Chiraler Kieselgelselektor KBD 8361 (Partikelgröße 10 μm) basierend auf dem Selektor Poly(N-methacryloyl-L-leucin-l-menthylamid); Säule: 420 mm x 100 mm; Elutionsmittelgemisch aus tert.-Butylmethylether/Ethylacetat 9:1 (vol/vol); Fluss: 100 ml/min; UV-Detektion: 254 nm; Probe: 10 g gelöst in 1000 ml
25 Elutionsmittel; Probenaufgabe: 80 ml; Temperatur: 24 °C.

(+)-Enantiomer von Racemat B [(+)-B-Enantiomer]:

HPLC (Säule KBD 8361 wie oben, 250 mm x 20 mm, Isohexan/Ethylacetat 4:1, Fluss: 25 ml/min, UV-Detektion: 280 nm, 24°C): R_f : 15.8 min.

30 Spezifischer Drehwert (Methanol, 589 nm, 20°C): +36.8°.

- 70 -

(-)-Enantiomer von Racemat B [(-)-B-Enantiomer]:

HPLC (Säule KBD 8361 wie oben, 250 mm x 20 mm, Isohexan/Ethylacetat 4:1, Fluss: 25 ml/min, UV-Detektion: 280 nm, 24°C): R_t : 9.6 min.

Spezifischer Drehwert (Methanol, 589 nm, 20°C): -37.6° .

5

Methode 3:

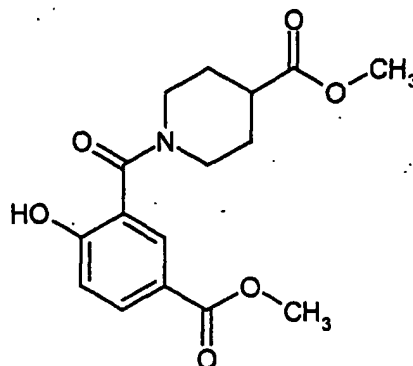
Das Racemat B kann gezielt auch auf die folgende Weise erhalten werden:

Eine Lösung von 5.85 g 2-Hydroxy-5-(methoxycarbonyl)benzoesäure in 128 ml wasserfreiem THF wird bei 0 °C tropfenweise mit 21.8 ml Thionylchlorid versetzt.

- 10 Man lässt das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Dann werden das Lösemittel und überschüssiges Thionylchlorid am Rotationsverdampfer komplett entfernt. Der verbleibende Rückstand wird in 120 ml wasserfreiem Dichlormethan aufgenommen, mit 5.5 g trans-3-Aminocyclohexancarbonsäuremethylester-Hydrochlorid und bei -20°C mit 10.4 ml Triethylamin versetzt.
- 15 Anschließend lässt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur kommen und rührt weitere 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Anschließend wird mit ca. 50 ml 0.01-molarer Salzsäure versetzt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase noch zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Es wird filtriert und einrotiert.
- 20 Produkt wird durch Saugfiltration über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 4:1 als Laufmittel gereinigt. Es werden 4.06 g Produkt erhalten. Das Produkt besteht zu 87% aus Racemat B und zu 13% aus Racemat A. Eine weitergehende Aufreinigung kann, wie unter Beispiel IX, Methode 1, beschrieben, erfolgen.

Beispiel X

1-[2-Hydroxy-5-(methoxycarbonyl)benzoyl]-4-piperidincarbonsäure-methylester



5

Methode 1:

Analog zu dem unter Beispiel IX, Methode 1, beschriebenen Verfahren wird 1-[2-Hydroxy-5-(methoxycarbonyl)benzoyl]-4-piperidincarbonsäure-methylester aus 2-Hydroxy-5-carbomethoxybenzoesäure [CAS-Nr. 79128-78-2] und Piperidin-4-carbonsäure-methylester-Hydrochlorid hergestellt.

10

HPLC (Methode 1): R_t : 3.64 min.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 10.78 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 4.37 (breit, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.36 (breit, 1H), 2.98 (m breit, 2H), 2.63 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.50 (m, 2H).

15

MS (DCI, NH_3): $m/z = 322$ ($\text{M}+\text{H}^+$), 339 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Methode 2:

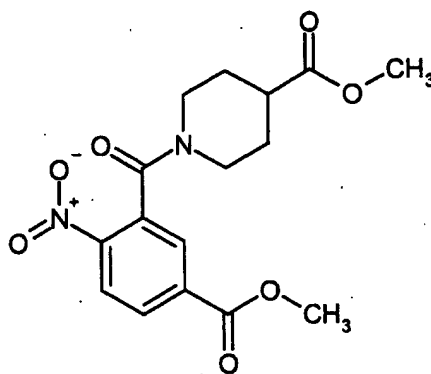
Eine Lösung von 10.0 g 2-Hydroxy-5-carbomethoxybenzoesäure in 600 ml THF wird bei einer Temperatur von ca. 0°C tropfenweise mit 37 ml Thionylchlorid versetzt. Man lässt das Gemisch auf Raumtemperatur kommen und rührt 15 Stunden lang. Anschließend wird der Einsatz am Rotationsverdampfer komplett eingeeengt. Es verbleibt ein Öl, das in 400 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst wird. Anschließend werden bei ca. -20°C 11 ml Triethylamin und 8.76 g Methylisonipeccotat hinzugefügt. Man lässt das Reaktionsgemisch auf Raum-

20

temperatur kommen. Nach zwei Stunden wird mit 0.1-molarer Salzsäure angesäuert (pH ca. 3) und mit Ethylacetat extrahiert. Der organische Extrakt wird nacheinander mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat, Filtrieren, Einrotieren. Das Rohprodukt wird zunächst
5 per Saugfiltration über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 als Laufmittel vorgereinigt. Die Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt, einrotiert und der erhaltene Rückstand mit wenig Ethylacetat verrührt. Es werden 13.4 g eines Feststoffs erhalten.

10 Beispiel XI

1-[5-(Methoxycarbonyl)-2-nitrobenzoyl]-4-piperidincarbonsäure-methylester



15 Analog zu dem unter Beispiel IX beschriebenen Verfahren wird 1-[5-(Methoxycarbonyl)-2-nitrobenzoyl]-4-piperidincarbonsäure-methylester aus 5-(Methoxycarbonyl)-2-nitrobenzoesäure und Piperidin-4-carbonsäure-methylester-Hydrochlorid hergestellt.

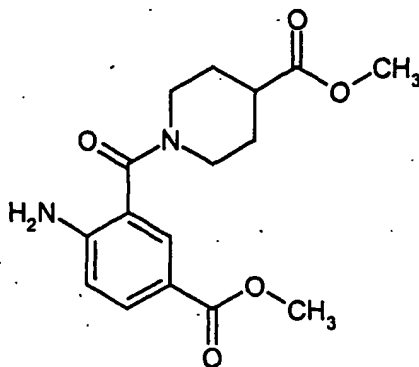
DC: R_f -Wert: 0.21 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

20 HPLC (Methode 1): R_t : 3.96 min.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6 ; δ /ppm): 8.32 (d, 1H), 8.19 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.18-2.94 (m, 2H), 2.77-2.63 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.80-1.48 (m, 4H).

Beispiel XII

1-[2-Amino-5-(methoxycarbonyl)benzoyl]-4-piperidincarbonsäure-methylester



5

Eine Lösung von 600 mg 1-[5-(Methoxycarbonyl)-2-nitrobenzoyl]-4-piperidincarbonylmethyl ester in 200 ml Methanol wird mit einer Spatelspitze Palladium (10 %ig auf Aktivkohle) versetzt und bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffdruck von 3.5 bar in einer Parr-Apparatur hydriert. Nach drei Stunden wird das Reaktionsgemisch über wenig Kieselgel filtriert und einrotiert. Es werden 474 mg Produkt erhalten.

10

HPLC (Methode 1): R_f : 3.68 min.

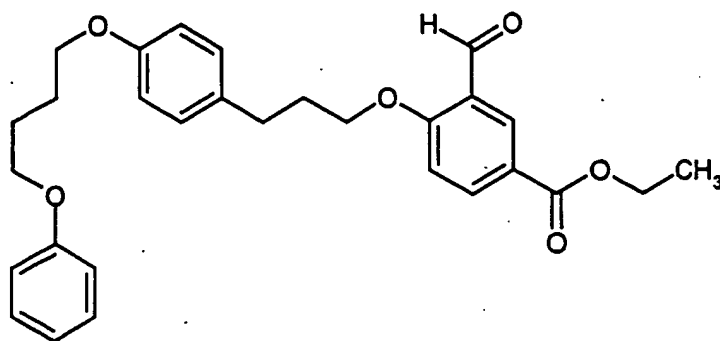
15

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7.67 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 5.98 (s breit, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.02 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.63-1.48 (m, 3H).

MS (DCI, NH_3): m/z = 321.2 ($\text{M}+\text{H}^+$), 338 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Beispiel XIII

3-Formyl-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy}benzoesäure-ethylester



5

1.37 g (3.76 mmol) 1-(3-Brompropyl)-4-(4-phenoxybutoxy)benzol, 0.79 g (3.76 mmol) 3-Formyl-4-hydroxybenzoesäureethylester [CAS-Nr. 82304-99-2] und 0.78 g (5.64 mmol) Kaliumcarbonat werden in 20 ml DMF gelöst und der Ansatz 16 Stunden bei 40°C gerührt. Anschließend wird eingengt, der Rückstand in 200 ml

10

Wasser aufgenommen und mit Dichlormethan (dreimal 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Natriumsulfat), eingengt und das Rohprodukt über Kieselgel chromatographisch (Laufmittelgradient Cyclohexan --> Cyclohexan/Ethylacetat 5:1) gereinigt. Man erhält 1.45 g Produkt.

HPLC (Methode 2): R_f : 5.62 min.

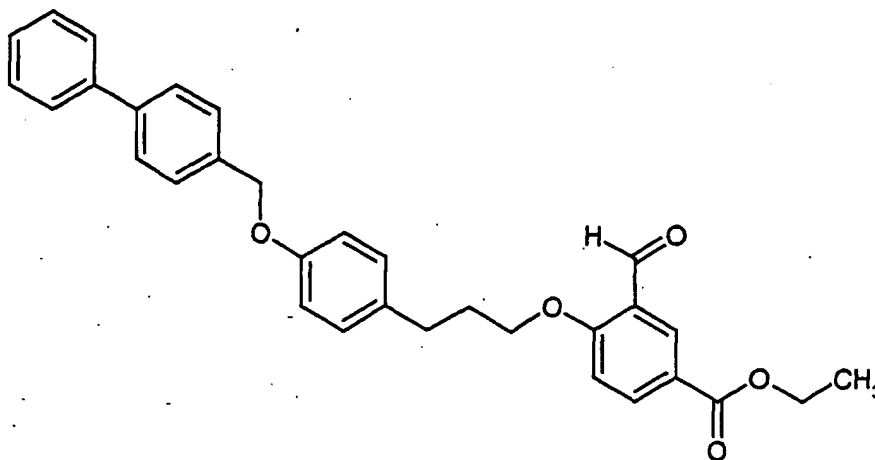
15

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 10.48 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.20 (dd, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.12-7.06 (d, 2H), 6.98-6.80 (m, 6H), 4.36 (q, 2H), 4.13 (t, 2H), 4.07-3.96 (m, 4H), 2.78 (t, 2H), 2.17 (quint, 2H), 1.97 (m, 4H), 1.38 (t, 3H).

MS (ESI+): m/z = 477 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel XIV

4-{3-[4-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]propoxy}-3-formylbenzoesäure-ethylester



5

Die Darstellung erfolgt analog Beispiel XIII aus 1,1'-Biphenyl-4-ylmethyl-4-(3-brompropyl)phenylether und 3-Formyl-4-hydroxybenzoesäureethylester.

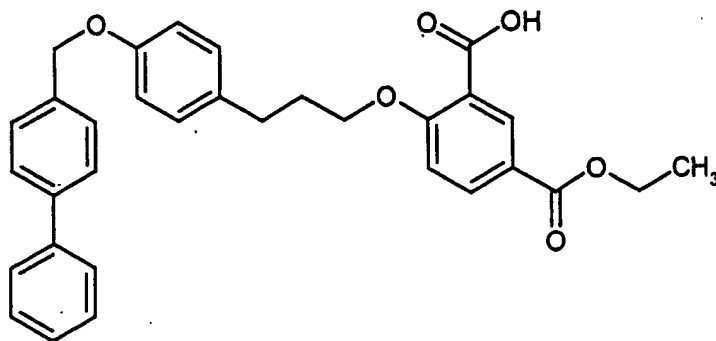
HPLC (Methode 2): R_t : 6.04 min.

10 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 10.33 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.65-7.55 (m, 4H), 7.53-7.34 (m, 5H), 7.16-6.90 (m, 5H), 5.08 (s, 2H), 4.38 (q, 2H), 4.29 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.24 (quint, 2H), 1.39 (t, 3H).

MS (DCI): $m/z = 512$ ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Beispiel XV

2-{3-[4-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]propoxy}-5-(ethoxycarbonyl)-benzoesäure



5

3.10 g (6.28 mmol) 4-{3-[4-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]propoxy}-3-formylbenzoesäureethylester werden in 50 ml THF vorgelegt. Bei ca. 0°C (Innentemperatur) werden gleichzeitig Lösungen von 2.13 g (18.8 mmol) Natriumchlorit in 2.5 ml Wasser und 1.83 g (18.8 mmol) Amidoschwefelsäure in 9 ml Wasser zugetropft. Anschließend wird 15 Minuten bei 0°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 120 ml Wasser gegeben und mit Ethylacetat (viermal 60 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen (zweimal 50 ml). In der organischen Phase ist ein feinverteilter Niederschlag zu erkennen. Man gibt 300 ml Dichlormethan zu, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Das erhaltene Produkt (2.96 g) wird ohne weitere Aufreinigung umgesetzt.

15

HPLC (Methode 2): R_f : 6.13 min.

20

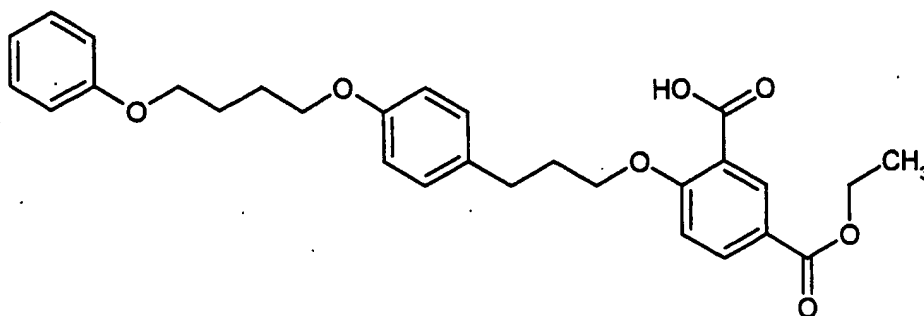
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 8.86 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.64-7.55 (m, 4H), 7.53-7.33 (m, 5H), 7.15-6.92 (m, 5H), 5.08 (s, 2H), 4.38 (q, 2H), 4.29 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.24 (quint., 2H), 1.39 (t, 3H).

LC-MS (Methode 3): R_f : 4.99 min.

MS (ESI+): $m/z = 511$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel XVI

5-(Ethoxycarbonyl)-2-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy}benzoesäure



5

Die Darstellung erfolgt analog Beispiel XV aus 3-Formyl-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy}benzoesäureethylester.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 10.46 (s, breit, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.32-7.21 (m, 3H), 7.12-6.80 (m, 7H), 4.38 (q, 2H), 4.28 (t, 2H), 4.08-3.97 (m, 4H), 2.78 (t, 2H), 2.24 (quint, 2H), 1.97 (m, 4H), 1.39 (t, 3H).

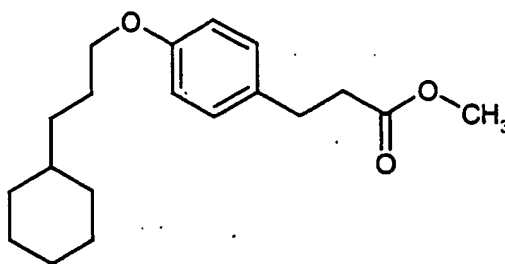
10

LC-MS (Methode 3): R_f: 4.20 min.

MS (ESI⁺): m/z = 493 (M+H⁺).

Beispiel XVII

15 3-[4-(3-Cyclohexylpropoxy)phenyl]propansäure-methylester



20

Eine Lösung von 32.21 g 3-(4-Hydroxyphenyl)propansäure-methylester und 44.0 g 1-Brom-3-cyclohexylpropan in 100 ml wasserfreiem DMF wird mit 69.9 g Cäsiumcarbonat versetzt und 6 Stunden bei einer Temperatur von 50°C gerührt.

Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf ca. 800 ml Wasser gegossen, mit 12.3 ml Eisessig versetzt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden nacheinander mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird durch Saugfiltration an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 20:1 als Laufmittel gereinigt. Es werden 51.52 g Produkt erhalten.

DC: R_f -Wert: 0.47 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

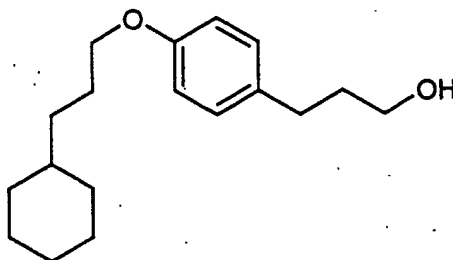
HPLC (Methode 2): R_t : 6.09 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7.10 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.77 (t, 2H), 2.57 (t, 2H), 1.72-1.64 (m, 7H), 1.37-1.09 (m, 6H), 0.93-0.81 (m, 2H).

MS (DCI, NH_3): $m/z = 321.9$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

15 Beispiel XVIII

3-[4-(3-Cyclohexylpropoxy)phenyl]propan-1-ol



20 Analog zu dem unter Beispiel II beschriebenen Verfahren wird 3-[4-(3-Cyclohexylpropoxy)phenyl]propan-1-ol durch Reduktion von 3-[4-(3-Cyclohexylpropoxy)phenyl]propansäure-methylester mit Lithiumaluminiumhydrid erhalten.

DC: R_f -Wert: 0.30 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

HPLC (Methode 1): R_t : 5.60 min.

- 79 -

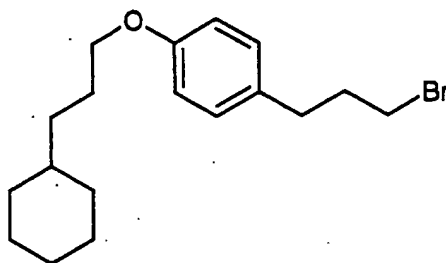
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7.08 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 4.38 (t, 1H), 3.88 (t, 2H), 3.39 (quart., 2H), 2.51 (t, 2H), 1.71-1.61 (m, 9H), 1.32-1.12 (m, 6H), 0.93-0.81 (m, 2H).

MS (DCI, NH_3): $m/z = 394.1$ ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

5

Beispiel XIX

1-(3-Brompropyl)-4-(3-cyclohexylpropoxy)benzol



10

Analog zu dem unter Beispiel IV beschriebenen Verfahren wird 1-(3-Brompropyl)-4-(3-cyclohexylpropoxy)benzol durch Bromierung mit Triphenylphosphin und Tetra-brommethan aus 3-[4-(3-Cyclohexylpropoxy)phenyl]propan-1-ol erhalten.

DC: R_f -Wert: 0.69 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

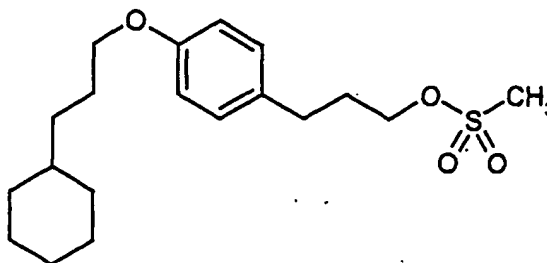
15

HPLC (Methode 4): R_t : 7.27 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7.10 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.48 (t, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.03 (quint., 2H), 1.73-1.60 (m, 7H), 1.30-1.12 (m, 6H), 0.93-0.81 (m, 2H).

MS (DCI, NH_3): $m/z = 338$ und 340 (M^+), 356 und 358 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

20

Beispiel XX**3-[4-(3-Cyclohexylpropoxy)phenyl]propylmethansulfonat**

5

Eine Lösung von 30.89 g 3-[4-(3-Cyclohexylpropoxy)phenyl]propan-1-ol in 250 ml wasserfreiem THF wird bei 0°C mit 43.3 g Diisopropylethylamin und 25.6 g Methansulfonsäurechlorid versetzt. Man lässt eine Stunde bei Raumtemperatur rühren. Anschließend werden je 50 ml Wasser und Ethylacetat zugesetzt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über wasserfreiem Magnesiumsulfat wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mit Petrolether verrieben. Nach Absaugen und Trocknen werden 37.8 g Produkt erhalten.

10

15

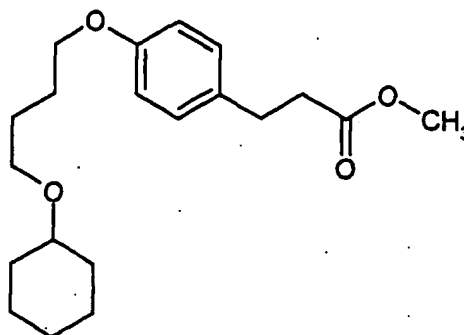
HPLC (Methode 5): R_t : 5.57 min.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7.08 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 4.22 (t, 2H), 3.90 (t, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.70 (t, 2H), 2.04 (d quart., 2H), 1.89-0.78 (m, 15H).

MS (DCI, NH_3): $m/z = 372.2$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

Beispiel XXI

3-{4-[4-(Cyclohexyloxy)butoxy]phenyl}propansäure-methylester



5

Analog zu dem unter Beispiel I beschriebenen Verfahren wird 3-{4-[4-(Cyclohexyloxy)butoxy]phenyl}propansäure-methylester durch Alkylierung von 3-(4-Hydroxyphenyl)propansäure-methylester mit (4-Brombutoxy)cyclohexan erhalten.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 7.09 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 3.94 (t, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.49 (t, 2H), 3.30-3.15 (m, 1H), 2.88 (t, 2H), 2.59 (t., 2H), 1.94-1.17 (m, 14H).

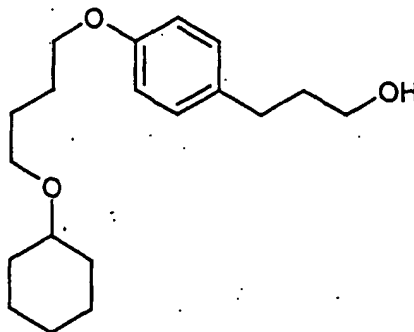
10

LC-MS (Methode 6): R_t: 3.01 min, m/z = 335 (M+H⁺).

Beispiel XXII

3-{4-[4-(Cyclohexyloxy)butoxy]phenyl}propan-1-ol

15



Analog dem unter Beispiel II beschriebenen Verfahren wird 3-{4-[4-(Cyclohexyloxy)butoxy]phenyl}propan-1-ol durch Reduktion von 3-{4-[4-(Cyclohexyloxy)butoxy]phenyl}propansäure-methylester mit Lithiumaluminiumhydrid erhalten.

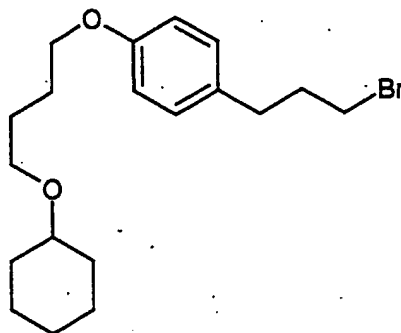
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 7.10 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 3.95 (t, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.49 (t, 2H), 3.23-3.19 (m, 1H), 2.63 (t, 2H), 1.92-1.20 (16H).

LC-MS (Methode 6): R_t: 2.67 min, m/z = 307 (M+H⁺).

Beispiel XXIII

1-(3-Brompropyl)-4-[4-(cyclohexyloxy)butoxy]benzol

10



Analog dem unter Beispiel IV beschriebenen Verfahren wird 1-(3-Brompropyl)-4-[4-(cyclohexyloxy)butoxy]benzol durch Bromierung von 3-{4-[4-(Cyclohexyloxy)butoxy]phenyl}propan-1-ol mit Triphenylphosphin und Tetrabrommethan erhalten.

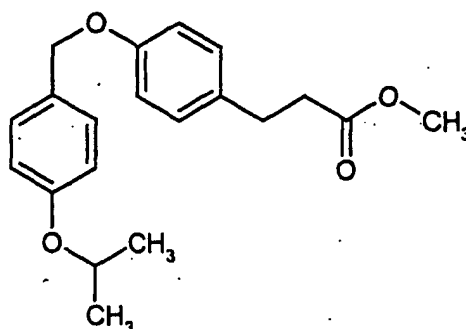
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 7.09 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 3.97 (t, 2H), 3.50 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 3.23-3.18 (m, 1H), 2.71 (t, 2H), 2.12 (quint, 2H), 1.92-1.82 (m, 4H), 1.77-1.70 (m, 4H), 1.57-1.19 (6H).

MS (EI⁺): m/z = 369 und 371 (M+H⁺).

20

Beispiel XXIV

3-{4-[(4-Isopropoxybenzyl)oxy]phenyl}propansäure-methylester



5

Eine Lösung von 11.0 g 4-Isopropoxybenzylchlorid und 10.7 g 3-(4-Hydroxyphenyl)propansäure-methylester in 120 ml Butyronitril wird mit 12.4 g Kaliumcarbonat versetzt und 15 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und nacheinander mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat wird die organische Phase eingedampft und das Produkt durch Saugfiltration über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 9:1 gereinigt. Es werden 9.4 g Produkt erhalten.

10

HPLC (Methode 1): R_f : 5.33 min.

15

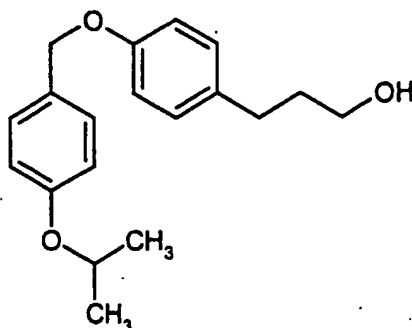
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7.32 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.60 (sep, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.78 (t, 2H), 2.57 (t, 2H), 1.27 (d, 6H).

MS (DCI, NH_3): $m/z = 346.2$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

20

Beispiel XXV

3-{4-[(4-Isopropoxybenzyl)oxy]phenyl}propan-1-ol



Analog zu dem unter Beispiel II beschriebenen Verfahren wird 3-{4-[(4-Isopropoxybenzyl)oxy]phenyl}propan-1-ol durch Reduktion von 3-{4-[(4-Isopropoxybenzyl)oxy]phenyl}propansäure-methylester mit Lithiumaluminiumhydrid erhalten.

DC: R_f -Wert: 0.48 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

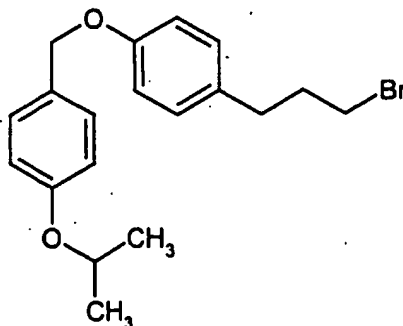
HPLC (Methode 1): R_t : 4.87 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7.32 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.54 (sep, 1H), 3.68 (t breit, 2H), 2.64 (t, 2H), 1.93-1.79 (m, 2H), 1.33 (d, 6H), 1.26 (s breit, 1H).

MS (DCI, NH_3): $m/z = 318$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

Beispiel XXVI

1-(3-Brompropyl)-4-[(4-isopropoxybenzyl)oxy]benzol



Analog zu dem unter Beispiel IV beschriebenen Verfahren wird 1-(3-Brompropyl)-4-[(4-isopropoxybenzyl)oxy]benzol durch Bromierung mit Triphenylphosphin und Tetrabrommethan aus 3-{4-[(4-Isopropoxybenzyl)oxy]phenyl}propan-1-ol erhalten.

- 85 -

DC: R_f -Wert: 0.48 (Cyclohexan/Ethylacetat 20:1).

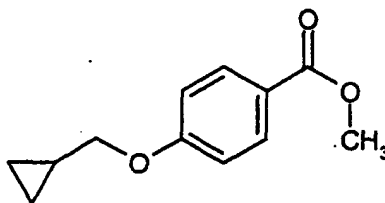
HPLC (Methode 5): R_t : 4.87 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7.32 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.53 (sep, 1H), 3.38 (t, 2H), 2.71 (t, 2H), 2.12 (pent, 2H), 1.33 (d, 6H).

MS (DCI, NH_3): m/z = 380 und 382 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Beispiel XXVII

4-(Cyclopropylmethoxy)benzoesäure-methylester



Eine Lösung von 3.0 g 4-Hydroxybenzoesäure-methylester und 2.93 g Cyclopropylmethylbromid in 60 ml wasserfreiem Acetonitril wird mit 3.27 g Kaliumcarbonat versetzt und 15 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mit Ethylacetat aufgenommen und nacheinander mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über festem Natriumsulfat wird zur Trockene eingedampft. Das Produkt wird durch Saugfiltration über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 als Laufmittel gereinigt. Es werden 4.0 g eines Feststoffs erhalten.

DC: R_f -Wert: 0.29 (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1).

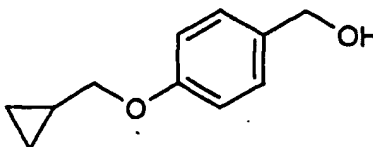
HPLC (Methode 1): R_t : 4.77 min.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7.89 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 3.90 (d, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.28-1.19 (m, 1H), 0.61-0.57 (m, 2H), 0.36-0.32 (m, 2H).

MS (DCI, NH_3): m/z = 207.1 ($\text{M}+\text{H}^+$), 224.1 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Beispiel XXVIII

[4-(Cyclopropylmethoxy)phenyl]methanol



5

Analog zu dem unter Beispiel II beschriebenen Verfahren wird [4-(Cyclopropylmethoxy)phenyl]methanol durch Reduktion von 4-(Cyclopropylmethoxy)-benzoesäure-methylester mit Lithiumaluminiumhydrid erhalten.

DC: R_f -Wert: 0.38 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

10 HPLC (Methode 1): R_t : 3.91 min.

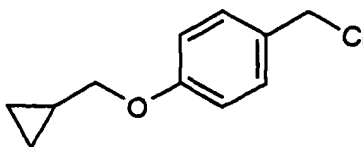
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7.20 (d, 2H), 6.86 (d, 2H), 4.98 (t, 1H), 4.40 (d, 2H), 3.78 (d, 2H), 1.27-1.12 (m, 1H), 0.58-0.52 (m, 2H), 0.32-0.27 (m, 2H).

MS (DCI, NH_3): m/z = 161 ($\text{M}+\text{H}^+$), 178 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 195 ($\text{M}+\text{N}_2\text{H}_7^+$).

15

Beispiel XXIX

1-(Chlormethyl)-4-(cyclopropylmethoxy)benzol



20 2.54 g [4-(Cyclopropylmethoxy)phenyl]methanol werden in 30 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur tropfenweise mit 1.56 ml Thionylchlorid versetzt. Nach beendeter Zugabe lässt man noch 30 Minuten bei Raumtemperatur rühren. Dann wird der Ansatz am Rotationsverdampfer zur Trockene eingengt. Es werden 2.77 g Produkt erhalten.

25 DC: R_f -Wert: 0.60 (Cyclohexan/Ethylacetat 5:1).

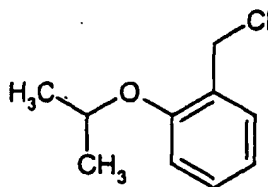
- 87 -

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7.33 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.81 (d, 2H), 1.28-1.13 (m, 1H), 0.59-0.52 (m, 2H), 0.33-0.28 (m, 2H).

MS (EI $^+$): $m/z = 196$ (M^+).

5 Beispiel XXX

1-(Chlormethyl)-2-isopropoxybenzol



- 10 Analog zu dem unter Beispiel XXIX beschriebenen Verfahren wird 1-(Chlormethyl)-2-isopropoxybenzol aus (2-Isopropoxyphenyl)methanol durch Umsetzen mit Thionylchlorid erhalten. Die Reinigung des Produktes erfolgt durch Vakuumdestillation.

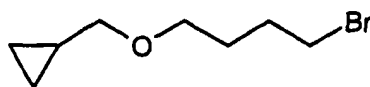
Kp. 54 °C (0.16 mbar).

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7.38 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.91 (t, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.67 (hep, 1H), 1.29 (d, 6H).

Beispiel XXXI

[(4-Brombutoxy)methyl]cyclopropan

20



- 25 Eine Lösung von 5.0 g Hydroxymethylcyclopropan in 25 ml Toluol wird bei Raumtemperatur portionsweise mit 2.8 g einer 60%igen Suspension von Natriumhydrid in Mineralöl versetzt. Anschließend wird das Gemisch 2 Stunden lang auf 100 °C erhitzt. Danach lässt man auf Raumtemperatur kommen und versetzt mit einer Lösung von 14.9 g 1,4-Dibrombutan in 15 ml Toluol. Man lässt weitere

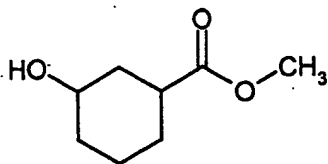
15 Stunden bei 100 °C rühren. Dann werden bei Raumtemperatur 10 ml Wasser zugesetzt, die Phasen getrennt, und das Toluol am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird durch Vakuumdestillation gewonnen.

Kp. 58-63 °C (0.56 mbar).

- 5 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 3.53 (t, 2H), 3.38 (t, 2H), 3.18 (d, 2H), 1.89-1.79 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 2H), 1.02-0.91 (m, 1H), 0.47-0.41 (m, 2H), 0.14-0.10 (m, 2H).

Beispiel XXXII

- 10 cis-3-Hydroxycyclohexancarbonsäure-methylester



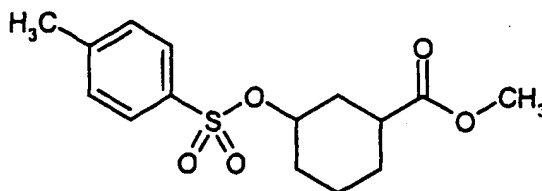
- 15 Eine Lösung von 20.7 g 3-Oxocyclohexancarbonsäure-methylester in 520 ml Methanol wird bei einer Temperatur von -78 °C portionsweise mit insgesamt 2.51 g festem Natriumborhydrid versetzt. Nach 2.5 Stunden bei -78 °C wird mit 5 ml Wasser versetzt, und man lässt das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur kommen. Anschließend wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es wird mit Ethylacetat gegen Wasser extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über wasserfreiem Natriumsulfat, Filtrieren und Entfernen des Ethylacetats werden 19.0 g
- 20 eines Öls erhalten. Laut NMR besteht das Produkt aus einem Gemisch von zwei Diastereomeren im Verhältnis 94:6. Aus Analogie zu ähnlichen, in der Literatur beschriebenen Reduktionen von in der Position 3 substituierten Cyclohexanonen mit Natriumborhydrid wird geschlossen, dass es sich bei dem Hauptprodukt um das cis-Isomere handeln muss.

- 25 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm, Hauptisomer): 4.60 (d, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.43-3.32 (m, 1H), 2.32 (tt, 1H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.82-1.67 (m, 3H), 1.31-0.96 (m, 4H).

MS (DCI, NH₃): m/z = 159 (M+H⁺), 176 (M+NH₄⁺).

Beispiel XXXIII

cis-3-[[[4-Methylphenyl)sulfonyl]oxy]cyclohexancarbonsäure-methylester



5

Eine Lösung von 18.97 g cis-3-Hydroxycyclohexancarbonsäure-methylester und 97 ml Pyridin in 410 ml wasserfreiem Dichlormethan wird bei einer Temperatur von 0°C mit 32 g para-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt. Das Kältebad wird entfernt, und man lässt das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Anschließend werden das Lösemittel und überschüssiges Pyridin am Rotationsverdampfer entfernt. Der dabei erhaltene Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen. Es wird vom Ungelösten abfiltriert und das Filtrat eingengt. Der feste Rückstand wird insgesamt sechsmal mit je ca. 500 ml Petrolether verrührt. Dabei werden 29.7 g eines Feststoffs erhalten.

10

15 HPLC (Methode 1): R_t : 4.67 min.

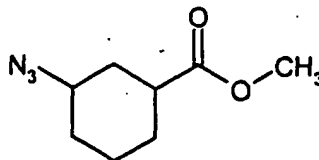
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7.79 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 4.53-4.44 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 3H), 1.49 (quart., 1H), 1.41-1.13 (m, 3H).

MS (DCI, NH_3): m/z = 330 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

20

Beispiel XXXIV

trans-3-Azidocyclohexancarbonsäure-methylester

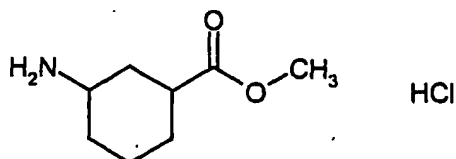


25

- 5 Eine Lösung von 29.6 g cis-3-[[[4-Methylphenyl)sulfonyl]oxy]cyclohexancarbon-
säure-methylester in 660 ml DMF wird mit 6.49 g Natriumazid versetzt und
15 Stunden bei 80 °C gerührt. Bei Raumtemperatur werden 1000 ml Wasser
zugesetzt und das Produkt dreimal mit je ca. 300 ml Diethylether extrahiert. Der
organische Extrakt wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über
wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren und Einrotieren bei
Raumtemperatur werden 16.8 g eines Öls erhalten. Die Zuordnung, dass es sich bei
dem Produkt um das trans-Isomere handelt, erfolgt aus der Erfahrung, dass
Reaktionen dieses Typs unter Inversion der Stereochemie am Reaktionszentrum
10 erfolgen.
- ¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 3.94 (quint., 1H), 3.60 (s, 3H), 2.68-2.56
(m, 1H), 1.82-1.72 (m, 3H), 1.62-1.43 (m, 5H).
MS (DCI, NH₃): m/z = 201 (M+NH₄⁺), 218 (M+N₂H₇⁺).

15 **Beispiel XXXV**

trans-3-Aminocyclohexancarbonsäure-methylester – Hydrochlorid



20 **Methode 1:**

- Eine Lösung von 16.45 g trans-3-Azidocyclohexancarbonsäure-methylester in 502
ml Methanol wird zunächst mit 1.68 g 10% Palladium auf Kohle und 17.29 g
Ammoniumformiat versetzt und dann 1 Stunde zum Rückfluss erhitzt. Anschließend
wird über wenig Tonsil filtriert und einrotiert. Der Rückstand wird in wenig
25 Ethylacetat gelöst und mit 30 ml 4-molarer Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan
versetzt. Nach 20 Minuten wird zur Trockene eingedampft. Es werden 16.3 g eines
Feststoffs erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 8.23 (s breit, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.51-2.42 (m, 1H), 2.17 (d breit, 1H), 1.93-1.74 (m, 3H), 1.42-1.11 (m, 4H).
MS (DCI, NH_3): $m/z = 158$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

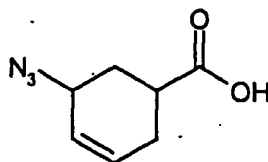
5 Methode 2:

trans-3-Aminocyclohexancarbonsäure-methylester – Hydrochlorid kann auch nach dem unter Beispiel XXXV, Methode 1, beschriebenen Verfahren aus *trans*-3-Azido-cyclohex-4-encarbonsäure-methylester erhalten werden. Dabei wird lediglich die Menge des eingesetzten Ammoniumformiats verdoppelt.

10

Beispiel XXXVI

trans-3-Azidocyclohex-4-encarbonsäure



15

Eine Lösung von 18.4 g racemischem *cis*-6-Oxabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-on in 175 ml THF wird mit einer Lösung von 10.6 g Natriumazid in 70 ml Wasser versetzt. Dann wird das Reaktionsgemisch 15 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das THF bei einer Badtemperatur von 30°C am Rotationsverdampfer abgezogen. Die verbleibende wässrige Phase wird mit 165 ml 2-molarer Natronlauge versetzt und zweimal mit je 110 ml Toluol und einmal mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wird dann bei ca. 10°C mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Das Produkt wird mit Dichlormethan extrahiert. Der organische Extrakt wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Es werden 19.7 g eines Öls erhalten, das beim Lagern im Kühlschrank fest wird. Die Zuordnung, dass es sich bei dem Produkt um das *trans*-Isomere handelt, erfolgt aus der Erfahrung, dass Reaktionen dieses Typs unter Inversion der Stereochemie am Reaktionszentrum erfolgen.

25

- 92 -

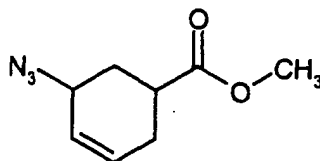
HPLC (Methode 1): R_f : 3.62 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 12.38 (s, breit, 1H), 6.09-6.03 (m, 1H), 5.82-5.77 (m, 1H), 4.14 (pseudo-d, 1H), 2.59-2.48 (m, 1H, teilweise überdeckt durch DMSO-Signal), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 1H), 2.01-1.96 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 1H).

MS (ESI $-$): m/z = 166 (M-H^-), 333 (2M-H^-).

Beispiel XXXVII

trans-3-Azidocyclohex-4-encarbonsäure-methylester



Eine Lösung von 19.5 g trans-3-Azidocyclohex-4-encarbonsäure in 1.5 l wasserfreiem Methanol wird bei 0°C tropfenweise mit 32.6 ml Trimethylsilylchlorid versetzt. Nach einer Stunde bei 0°C wird noch eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird zur Trockene eingedampft. Es werden 19.1 g eines Öls erhalten.

DC (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1): R_f : 0.75.

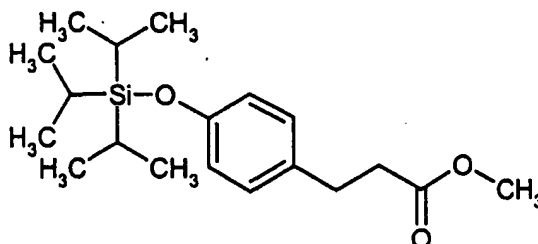
HPLC (Methode 1): R_f : 4.24 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 6.08-6.02 (m, 1H), 5.82-5.77 (m, 1H), 4.17 (pseudo-d, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.38-2.29 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.85-1.76 (m, 1H).

MS (DCI, NH_3): m/z = 199 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Beispiel XXXVIII

3-{4-[(Triisopropylsilyl)oxy]phenyl}propansäure-methylester



5

Bei Raumtemperatur wird eine Lösung von 10 g 3-(4-Hydroxyphenyl)propansäure-methylester und 11.77 g Imidazol in 22 ml DMF mit 13 ml Triisopropylsilylchlorid versetzt. Man lässt bei Raumtemperatur rühren. Nach 15 Stunden wird der Ansatz auf 200 ml 5%ige, wässrige Natriumdihydrogenphosphat-Lösung gegossen und mit

10 Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat, Filtrieren, Einrotieren. Das Rohprodukt wird durch Saugfiltration an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 30:1 gereinigt. Es werden 19.38 g eines Öls erhalten.

DC (Cyclohexan/Ethylacetat 9:1): R_f : 0.53.

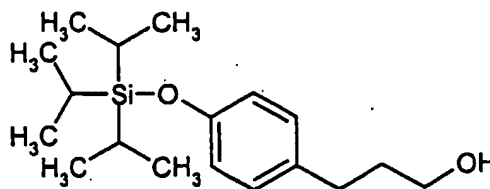
15 HPLC (Methode 4): R_t : 6.27 min.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7.09 (d, 2H), 6.77 (d, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.78 (t, 2H), 2.58 (t, 2H), 1.28-1.13 (m, 3H), 1.05 (d, 18H).

MS (DCI, NH_3): m/z = 354 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

20 **Beispiel XXXIX**

3-{4-[(Triisopropylsilyl)oxy]phenyl}propan-1-ol



14.4 ml einer 1-molaren Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in THF wird vorgelegt. Unter Rühren wird eine Lösung von 19.22 g 3-{4-[(Triisopropylsilyl)oxy]phenyl}propansäure-methylester in 58 ml THF so zugetropft, dass das Gemisch gerade anfängt zu kochen. Nach beendeter Zugabe lässt man noch 30 Minuten bei Raumtemperatur rühren. Dann wird überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid durch vorsichtige Zugabe von 1 ml Methanol hydrolysiert. Der Ansatz wird auf 20%ige, wässrige Natrium-kalium-tartrat-Lösung gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat. Nach Filtrieren und Einrotieren wird das Produkt durch MPLC an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 9:1 als Laufmittel gereinigt. Es werden 10.7 g eines Öls erhalten.

DC (Cyclohexan/Ethylacetat 9:1): R_f : 0.17.

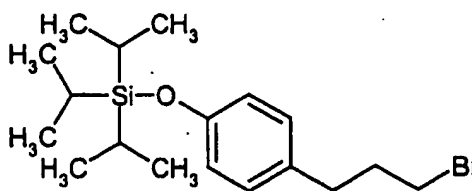
HPLC (Methode 4): R_t : 5.78 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7.05 (d, 2H), 6.77 (d, 2H), 4.39 (t, 1H), 3.38 (quart, 2H), 2.53 (t, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.28-1.16 (m, 3H), 1.05 (d, 18H).

MS (DCI, NH_3): m/z = 326 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 634 ($2\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Beispiel XL

[4-(3-Brompropyl)phenoxy](triisopropyl)silan



Eine Lösung von 16.85 g 3-{4-[(Triisopropylsilyl)oxy]phenyl}propan-1-ol in 15 ml THF wird mit 17.19 g Triphenylphosphin versetzt. Sobald es gelöst ist, werden 21.73 g Tetrabrommethan zugegeben und das Ganze bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich dabei zunächst etwas und nach ca. 5 Minuten beginnt sich ein Feststoff abzuscheiden. Nach 2 Stunden wird vom ausgefallenen Niederschlag abfiltriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der

- 95 -

Rückstand wird mittels MPLC über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 50:1 als Laufmittel gereinigt. Es werden 17.53 g eines Öls erhalten.

DC (Cyclohexan/Ethylacetat 4:1): R_f : 0.65.

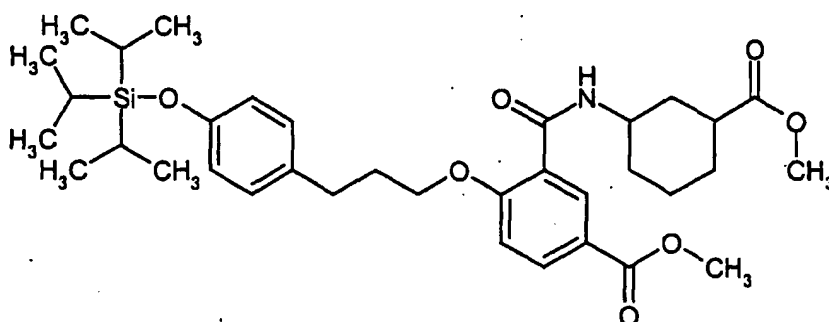
HPLC (Methode 4): R_t : 8.19 min.

5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7.09 (d, 2H), 6.79 (d, 2H), 3.48 (t, 2H), 2.63 (t, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.28-1.17 (m, 3H), 1.07 (d, 18H).

MS (DCI, NH_3): m/z = 388 und 390 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Beispiel XLI

10 3-({[3-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)-4-(3-{4-[(triisopropylsilyl)-oxy]phenyl}propoxy)benzoesäure-methylester



15 Eine Lösung von 2.66 g [4-(3-Brompropyl)phenoxy](triisopropyl)silan und 2.40 g des (+)-B-Enantiomers von 4-Hydroxy-3-({[3(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}-carbonyl)benzoesäure-methylester (siehe Beispiel IX, Methode 2) in 100 ml Butyronitril wird mit 1.19 g Kaliumcarbonat versetzt und 16 Stunden bei 120 °C Badtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösemittel abrotiert und der Rückstand zwischen Ethylacetat und wässriger Natriumdihydrogenphosphat-Lösung

20 verteilt. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat. Nach Filtrieren und Einrotieren wird das Produkt durch Saugfiltration an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 2:1 als Laufmittel gereinigt. Es werden 3.91 g eines Öls erhalten.

25 DC (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1): R_f : 0.51.

HPLC (Methode 4): R_t : 7.14 min.

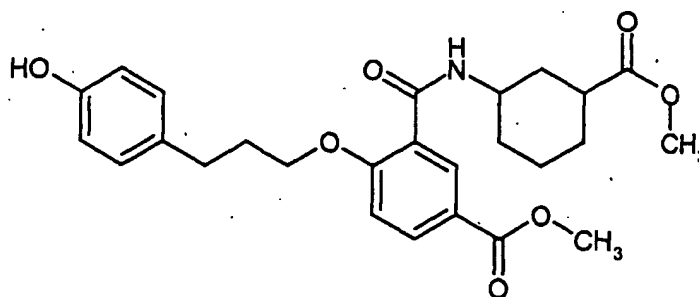
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8.21 (d, 1H), 8.08 (d breit, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.78 (d, 2H), 4.14 (pseudo-t, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.70 (pseudo-t, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.70-1.48 (m, 6H), 1.27-1.17 (m, 3H), 1.05 (d, 18H).

5 MS (DCI, NH₃): m/z = 626 (M+H⁺), 643 (M+NH₄⁺).

Beispiel XLII

4-[3-(4-Hydroxyphenyl)propoxy]-3-({[3-(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}-carbonyl)benzoesäure-methylester

10



15 Eine Lösung von 3.90 g 3-({[3-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)-4-(3-{4-[(triisopropylsilyl)oxy]phenyl}propoxy)benzoesäure-methylester in 40 ml THF wird bei 0 °C mit 6.5 ml einer 1-molaren Lösung von Tetra-n-butylammoniumfluorid in THF versetzt. Es wird 10 Minuten bei Raumtemperatur nachgerührt. Dann wird der Ansatz zur Trockene einrotiert, mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat wird filtriert und einrotiert. Das erhaltene Rohprodukt wird durch

20 Saugfiltration an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 als Laufmittel gereinigt. Es werden 2.64 g eines Öls erhalten.

DC (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1): R_f: 0.17.

HPLC (Methode 1): R_t: 4.48 min.

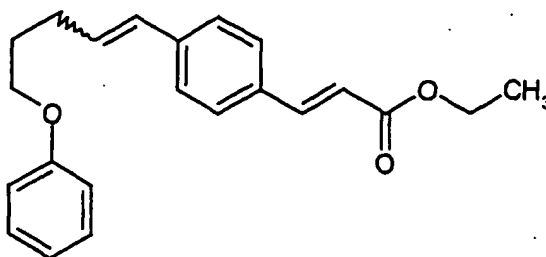
25 ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 9.11 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.08 (d breit, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.00 (d, 2H), 6.68 (d, 2H), 4.13 (pseudo-t, 3H), 3.83

(s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.75-2.62 (m, 3H), 2.05 (quint, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.69-1.49 (m, 6H).

MS (DCI, NH₃): m/z = 470 (M+H⁺), 487 (M+NH₄⁺).

5 **Beispiel XLIII**

(2E)-3-{4-[5-Phenoxy-pent-1-en-1-yl]phenyl}acrylsäureethylester (E/Z-Gemisch)



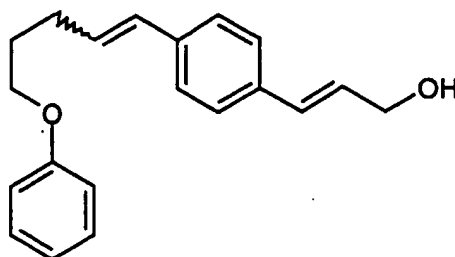
- 10 Unter Argon werden 3.16 g (4-Phenoxybutyl)(triphenyl)phosphoniumbromid in 25 ml THF suspendiert und auf -40 °C gekühlt. Man tropft 2.36 ml n-Butyllithium (1.6-molar in Hexan) zu, erwärmt nach 5 Minuten auf 0 °C und kühlt nach 15 Minuten wieder auf -40 °C. Eine Lösung von 0.70 g 4-Formylzimtsäureethylester in THF wird zutropft und die Reaktionsmischung nach 5 Minuten auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält 0.75 g Produkt als E/Z-Gemisch.

HPLC (Methode 5): R_t: 5.44 min.

LC-MS (Methode 8): R_t: 4.0 min, m/z (EI⁺) = 336.

Beispiel XLIV

(2E)-3-{4-[5-Phenoxy-pent-1-en-1-yl]phenyl}prop-2-en-1-ol (E/Z-Gemisch)



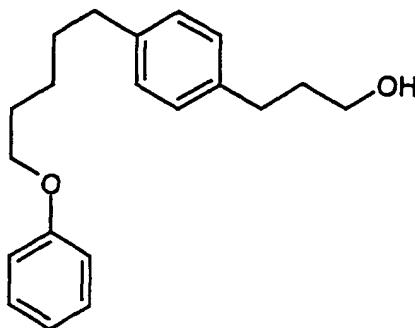
5

Eine Lösung von 457 mg (2E)-3-{4-[5-Phenoxy-pent-1-en-1-yl]phenyl}acrylsäure-
ethylester (E/Z-Gemisch) in 4 ml Toluol wird auf -30°C gekühlt und 0.53 ml einer
Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid (ca. 5.5-molar in Hexan) zugetropft. Nach
30 Minuten erwärmt man auf 0°C , gibt gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung hinzu,
10 extrahiert mit Dichlormethan und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat.
Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält 85 mg
Produkt.

HPLC (Methode 5): R_t : 4.91 min.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7.40-7.19 (m, 6H), 6.98-6.83 (m, 3H), 6.67-
15 6.29 (m, 3H), 5.70 (dt, 1H), 4.33 (t, 2H), 3.98 (t, 2H), 2.55 (dq, 2H), 2.05-1.86 /m,
2H), 1.42 (t, 1H).

MS (DCI, NH_3): $m/z = 312$ ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Beispiel XLV**3-[4-(5-Phenoxypropyl)phenyl]propan-1-ol**

5

Zu einer Lösung von 98 mg (2E)-3-{4-[5-Phenoxyprop-1-en-1-yl]phenyl}prop-2-en-1-ol in ca. 5 ml Ethylacetat werden ca. 5 mg Palladium auf Kohle (10%) gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur unter 1 bar Wasserstoff hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, engt ein und reinigt den Rückstand über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 3:1. Es werden 53 mg Produkt erhalten.

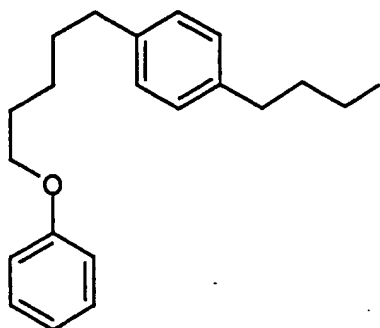
10

HPLC (Methode 5): R_t : 5.07 min.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7.31-7.23 (m, 5H), 7.21-7.19 (m, 1H), 6.96-6.86 (m, 3H), 3.95 (t, 2H), 3.68 (q, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.62 (t, 2H), 1.94-1.87 (m, 4H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.56-1.47 (m, 2H), 1.37-1.30 (m, 1H).

15

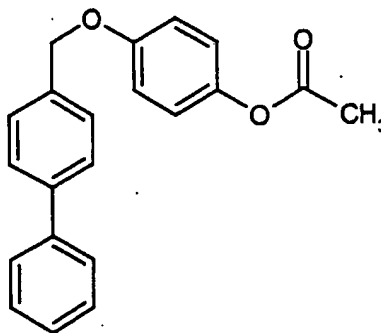
LC-MS (Methode 9): R_t : 2.72 min, m/z (EI+) = 298.

Beispiel XLVI**1-(3-Iodpropyl)-4-(5-phenoxypropyl)benzol**

5

Eine Lösung von 53 mg 3-[4-(5-Phenoxypropyl)phenyl]propan-1-ol in Diethylether/
Acetonitril 3:1 wird auf 0°C gekühlt und unter Argon 24 mg Imidazol, 70 mg
Triphenylphosphin und 68 mg Iod zugegeben. Man rührt 30 Minuten und beendet die
Reaktion durch Zugabe von konzentrierter Natriumthiosulfat-Lösung. Es wird mit
10 Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung
gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man reinigt den Rückstand
über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 40:1. Es werden 34 mg Produkt erhalten.
MS (DCI, NH₃): m/z = 426 (M+NH₄⁺).

15

Beispiel XLVII**4-(Biphenyl-4-ylmethoxy)phenylacetat**

Zu einer Lösung von 2.80 g 4-Biphenylmethylbromid und 1.72 g 4-Hydroxyphenylacetat in 75 ml Butyronitril werden 2.35 g wasserfreies Kaliumcarbonat gegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei 120°C gerührt. Man saugt ab, wäscht mit Acetonitril und engt ein. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen, mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Anschließend rührt man mit Ethylacetat aus, saugt ab und wäscht die erhaltenen Kristalle mehrfach mit Ethylacetat. Es werden 1.36 g Produkt erhalten. Aus der Mutterlauge lassen sich nach Einengen und Chromatographie an Kieselgel mit Dichlormethan weitere 0.36 g Produkt isolieren.

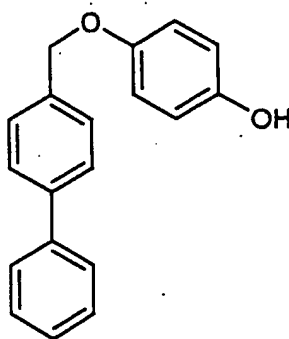
HPLC (Methode 5): R_f : 5.04 min.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7.73-7.62 (m, 4H), 7.58-7.32 (m, 5H), 7.05 (s, 4H), 5.15 (s, 2H), 2.24 (s, 3H).

MS (EI): $m/z = 318$ (M^+).

Beispiel XLVIII

4-(Biphenyl-4-ylmethoxy)phenol



20

Man legt 4.5 ml einer Lösung von Lithiumaluminiumhydrid (1-molar in THF) vor und tropft 1.30 g 4-(Biphenyl-4-ylmethoxy)phenylacetat in 25 ml THF langsam zu. Nach 30 Minuten ist der Umsatz vollständig, und es wird Salzsäure (1-molar) zutropft, bis sich der anfangs ausgefallene Niederschlag wieder löst. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase je einmal mit Wasser und

25

gesättigter Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert ab und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Es werden 1.11 g Produkt erhalten.

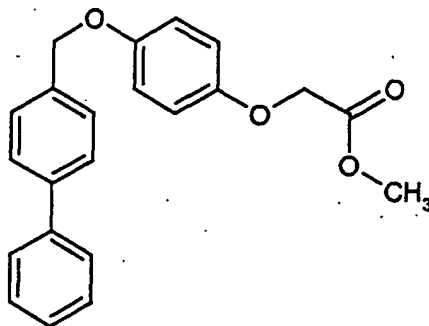
HPLC (Methode 5): R_f : 4.75 min.

5 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 8.89 (s, 1H), 7.66 (d, 4H), 7.53-7.33 (m, 5H), 6.84 (d, 2H), 6.68 (d, 2H), 5.04 (s, 2H).

MS (DCI, NH_3): m/z = 294 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Beispiel XLIX

10 [4-(Biphenyl-4-ylmethoxy)phenoxy]essigsäure-methylester

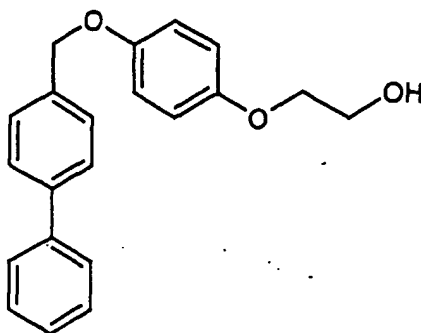


15 Zu einer Lösung von 1.10 g 4-(Biphenyl-4-ylmethoxy)phenol und 0.41 ml Bromessigsäuremethylester in 20 ml DMF werden 1.95 g Cäsiumcarbonat gegeben, die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemperatur und anschließend noch 4 Stunden bei 80°C gerührt. Man entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer, verreibt den Rückstand mit Wasser, saugt die ausgefallenen Kristalle ab und trocknet über Nacht bei 40°C im Hochvakuum. Es werden 1.36 g Produkt erhalten.

20 HPLC (Methode 5): R_f : 4.98 min.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7.66-7.41 (m, 9H), 6.98-6.81 (m, 4H), 5.05 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

MS (DCI, NH_3): m/z = 366 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Beispiel L**2-[4-(Biphenyl-4-ylmethoxy)phenoxy]ethanol**

5

Eine Lösung von 1.21 g [4-(Biphenyl-4-ylmethoxy)phenoxy]essigsäuremethylester in 40 ml THF wird vorgelegt und 3.82 ml Lithiumaluminiumhydrid (1-molar in THF) langsam zugetropft. Man rührt bei Raumtemperatur über Nacht. Nach Zugabe von Salzsäure (1-molar), Dichlormethan und Wasser werden die unlöslichen Kristalle abgesaugt und über Nacht bei 40°C im Hochvakuum getrocknet (221 mg Produkt). Aus der organischen Phase erhält man nach Waschen mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung, Trocknen über Natriumsulfat, Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum weitere 700 mg Produkt.

10

HPLC (Methode 5): R_t : 4.73 min.

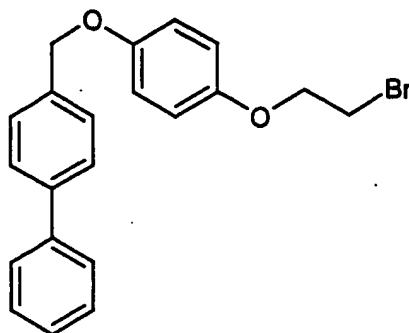
15

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7.77-7.32 (m, 9H), 6.98-6.80 (m, 4H), 5.07 (s, 2H), 4.84 (t, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.77-3.60 (m, 2H).

MS (DCI, NH_3): $m/z = 338$ ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

Beispiel LI

4-[[4-(2-Bromethoxy)phenoxy]methyl]biphenyl



5

Unter Argon werden 800 mg 2-[4-(Biphenyl-4-ylmethoxy)phenoxy]ethanol in 25 ml Dichlormethan vorgelegt, 1.16 g Tetrabrommethan zugegeben und 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Man kühlt auf 0°C ab, gibt 1.83 g Triphenylphosphin zum Ansatz, rührt eine Stunde bei 0°C und 2 Stunden bei Raumtemperatur. Es wird eingeeengt, der Rückstand in wenig Dichlormethan aufgenommen und über Kieselgel abfiltriert. Man erhält 480 mg Produkt.

10

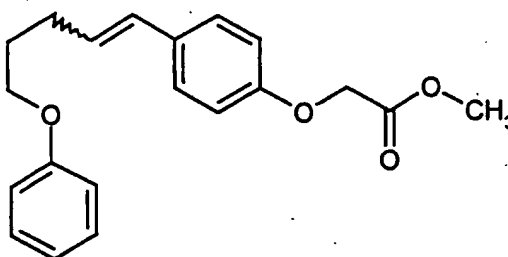
HPLC (Methode 5): R_t : 5.30 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7.73-7.63 (m, 4H), 7.56-7.33 (m, 5H), 7.02-6.88 (m, 4H), 5.11 (s, 2H), 4.26 (t, 2H), 3.77 (t, 2H).

15

MS (EI): m/z = 383 und 385 (M^+).**Beispiel LII**

{4-[5-Phenoxy-pent-1-en-1-yl]phenoxy}essigsäure-methylester (E/Z-Gemisch)



20

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel XLIII aus (4-Formylphenoxy)-essigsäuremethylester und (4-Phenoxybutyl)(triphenyl)phosphoniumbromid. Man erhält das Produkt als E/Z-Gemisch.

5 HPLC (Methode 5): R_t : 5.03 min.

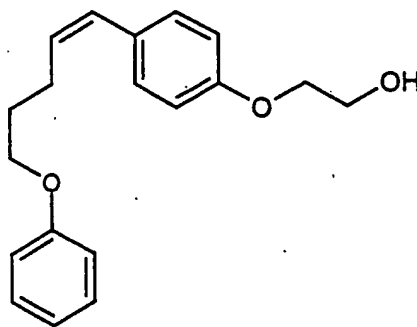
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7.32-7.18 (m, 4H), 6.96-6.81 (m, 5H), 6.43-6.34 (m, 1H), 6.12 (dt, 0.5H), 5.63 (dt, 0.5H), 4.62 (d, 2H), 4.00 (q, 2H), 3.81 (d, 3H), 2.50 (dq, 1H), 2.38 (dq, 1H), 2.01-1.87 (m, 2H).

LC-MS (Methode 10): R_t : 3.49 min, m/z = 233 ($M - \text{C}_6\text{H}_5\text{O}$).

10

Beispiel LIII

2-{4-[(1Z)-5-Phenoxy-pent-1-en-1-yl]phenoxy}ethanol



15

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel XLIV aus {4-[5-Phenoxy-pent-1-en-1-yl]-phenoxy}essigsäuremethylester (E/Z-Gemisch). Die Trennung der Doppelbindungs-isomere erfolgt durch HPLC (Stability C-30 5 μm 250 mm x 20 mm Nr. 20101; Acetonitril/Wasser 3:1; Fluss: 25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm).

20 HPLC (Methode 5): R_t : 4.80 min.

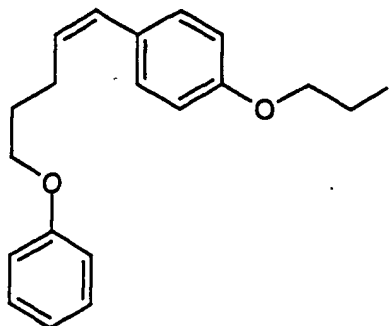
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7.30-7.20 (m, 4H), 6.93 (t, 1H), 6.60-6.85 (m, 4H), 6.39 (d, 1H), 5.62 (dt, 1H), 4.11-4.07 (m, 2H), 4.01-3.95 (m, 4H), 2.51 (dq, 2H), 2.00-1.91 (m, 3H).

LC-MS (Methode 9): R_t : 2.51 min, m/z = 205 ($M - \text{C}_6\text{H}_5\text{O}$).

25

Beispiel LIV

1-(2-Iodethoxy)-4-[(1Z)-5-phenoxy-pent-1-en-1-yl]benzol



5

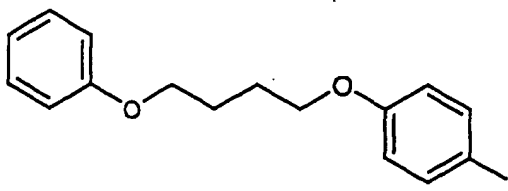
Die Herstellung erfolgt analog Beispiel XLVI aus 2-{4-[(1Z)-5-Phenoxy-pent-1-en-1-yl]phenoxy}ethanol.

HPLC (Methode 5): R_t : 5.55 min.

10

Beispiel LV

1-Iod-4-(4-phenoxybutoxy)benzol



15 Die Herstellung erfolgt analog Beispiel XVII aus 4-Phenoxybutylbromid und 4-Iodphenol.

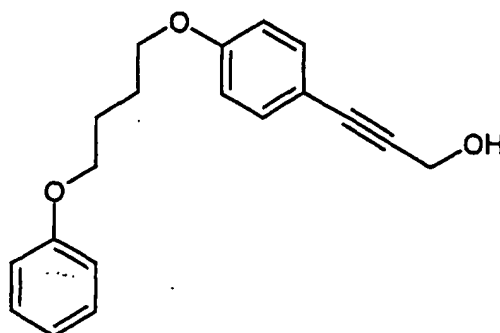
HPLC (Methode 5): R_t : 5.56 min.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7.60-7.49 (m, 2H), 7.37-7.20 (m, 2H), 7.00-6.82 (m, 3H), 6.74-6.62 (m, 2H), 4.10-3.90 (m, 4H), 2.06-1.89 (m, 4H).

20 MS (DCI, NH_3): $m/z = 386$ ($M + \text{NH}_4^+$).

Beispiel LVI

3-[4-(4-Phenoxybutoxy)phenyl]prop-2-in-1-ol



5

Unter Argon wird eine Lösung von 1.00 g 1-Iod-4-(4-phenoxybutoxy)benzol in 15 ml Triethylamin vorgelegt und 155 mg Kupfer(I)iodid, 57 mg Triphenylphosphin und 152 mg Bis(triphenylphosphin)palladium(II)chlorid zugegeben. Man tropft 457 mg Propargylalkohol zum Ansatz und rührt eine Stunde bei 60°C. Die Reaktionsmischung wird über Celite abfiltriert und mehrfach mit Ethylacetat und Dichlormethan nachgewaschen. Man wäscht die vereinigten Phasen dreimal mit Wasser, zweimal mit verdünnter Salzsäure und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und engt ein. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 gereinigt. Man erhält 737 mg Produkt.

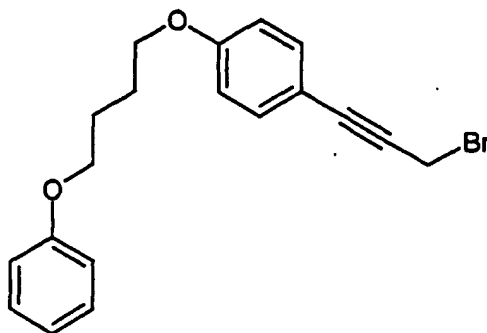
15

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 7.40-7.23 (m, 4H), 6.96-6.79 (m, 5H), 4.48 (d, 2H), 4.08-3.98 (m, 4H), 2.03-1.94 (m, 4H), 1.57 (t, 1H).

MS (DCI, NH₃): m/z = 297 (M+NH₄⁺).

Beispiel LVII

1-(3-Bromprop-1-in-1-yl)-4-(4-phenoxybutoxy)benzol



5

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel IV aus 3-[4-(4-Phenoxybutoxy)phenyl]prop-2-in-1-ol.

HPLC (Methode 5): R_t : 5.32 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7.40-7.23 (m, 4H), 6.97-6.79 (m, 5H), 4.16 (s, 2H), 4.10-3.96 (m, 4H), 2.03-1.92 (m, 4H).

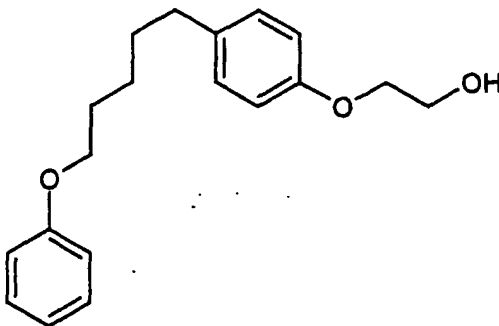
10

MS (DCI, NH_3): m/z = 376 und 378 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Beispiel LVIII

2-[4-(5-Phenoxypropyl)phenoxy]ethanol

15



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel XLV aus 2-[4-[5-Phenoxyprop-1-en-1-yl]phenoxy]ethanol.

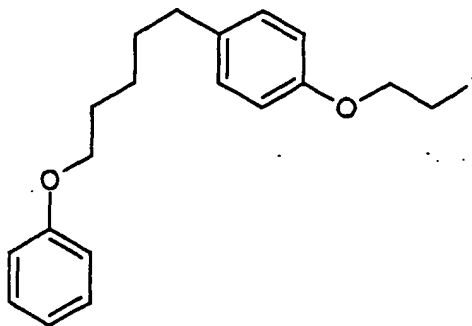
HPLC (Methode 5): R_t : 4.88 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7.30-7.23 (m, 2H), 7.12-7.07 (m, 2H), 6.95-6.82 (m, 5H), 4.09-4.05 (m, 2H), 3.98-3.91 (m, 4H), 2.59 (t, 2H), 1.99 (t, 1H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.72-1.61 (m, 2H), 1.55-1.43 (m, 2H).

5 LC-MS (Methode 10): R_t : 3.35 min, m/z (EI+) = 300.

Beispiel LIX

1-(2-Iodethoxy)-4-(5-phenoxy)pentylbenzol



10

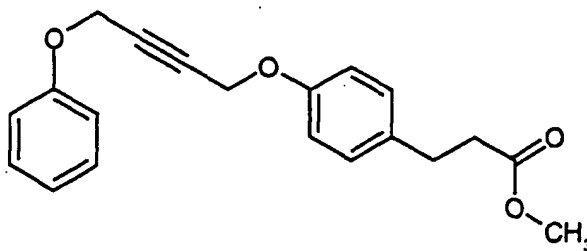
Die Herstellung erfolgt analog Beispiel XLVI aus 2-[4-(5-Phenoxy)pentylphenoxy]ethanol.

HPLC (Methode 5): R_t : 5.58 min.

15 MS (DCI, NH_3): m/z = 428 ($\text{M} + \text{NH}_4^+$).

Beispiel LX

3-{4-[(4-Phenoxybut-2-in-1-yl)oxy]phenyl}propansäure-methylester



20

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel XVII aus [(4-Brombut-2-in-1-yl)oxy]benzol und 3-(4-Hydroxyphenyl)propansäuremethylester.

HPLC (Methode 5): R_t : 4.77 min.

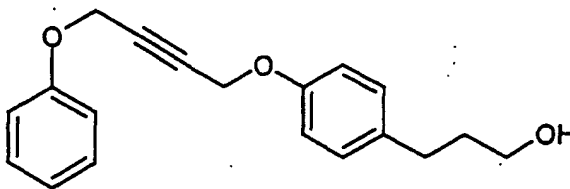
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7.27 (dd, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.03-6.90 (m, 3H),
5 6.86 (d, 2H), 4.70 (dd, 4H), 3.67 (s, 3H), 2.89 (t, 2H), 2.59 (t, 2H).

MS (DCI, NH_3): $m/z = 342$ ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Beispiel LXI

3-{4-[(4-Phenoxybut-2-in-1-yl)oxy]phenyl}propan-1-ol

10



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel II aus 3-{4-[(4-Phenoxybut-2-in-1-yl)oxy]phenyl}propansäure-methylester.

15 HPLC (Methode 5): R_t : 4.42 min.

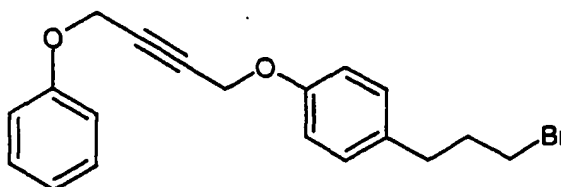
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7.31-7.24 (m, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.00 (d, 1H),
6.94 (dd, 2H), 6.86 (d, 2H), 4.71 (dd, 4H), 3.71-3.62 (m, 2H), 2.66 (t, 2H), 1.92-1.82
(m, 2H), 1.22 (t, 1H).

MS (DCI, NH_3): $m/z = 314$ ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

20

Beispiel LXII

1-(3-Brompropyl)-4-[(4-phenoxybut-2-in-1-yl)oxy]benzol



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel IV aus 3-{4-[(4-Phenoxybut-2-in-1-yl)oxy]-phenyl}propan-1-ol.

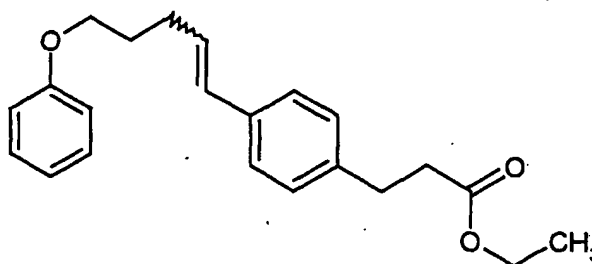
HPLC (Methode 5): R_t : 5.17 min.

5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7.32-7.24 (m, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.94 (dd, 2H), 6.87 (d, 2H), 4.71 (dd, 4H), 3.38 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.13 (quint, 2H).

LC-MS (Methode 9): R_t : 2.88 min, m/z (EI+) = 358 und 360.

Beispiel LXIII

10 3-{4-[5-Phenoxypent-1-en-1-yl]phenyl}propansäure-ethylester (E/Z-Gemisch)



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel XLIII aus (4-Phenoxybutyl)-(triphenyl)phosphoniumbromid und 3-(4-Formylphenyl)propansäureethylester. Man erhält das Produkt als E/Z-Gemisch.

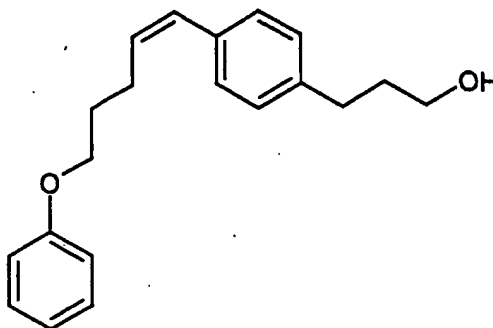
HPLC (Methode 5): R_t : 5.38 min.

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 7.31-7.10 (m, 6H), 6.96-6.83 (m, 3H), 6.46-6.36 (m, 1H), 6.20 (dt, 0.37H), 5.66 (dt, 0.63H), 4.12 (dq, 2H), 3.99 (q, 2H), 2.98-2.88 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.51 (dq, 1.25H), 2.39 (q, 0.75H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.23 (t, 3H).

20 LC-MS (Methode 9): R_t : 3.01 min, m/z (EI+) = 338.

Beispiel LXIV

3-{4-[(1Z)-5-Phenoxy-pent-1-en-1-yl]phenyl}propan-1-ol



5

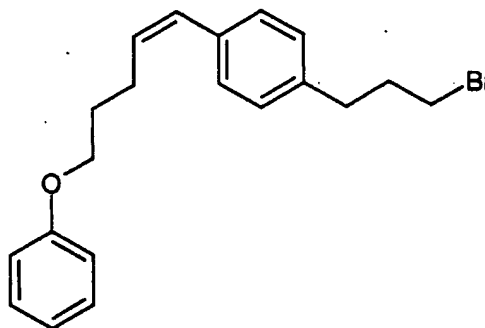
Die Herstellung erfolgt analog Beispiel XLIV aus 3-{4-[5-Phenoxy-pent-1-en-1-yl]phenyl}-propansäureethylester (E/Z-Gemisch). Die Trennung der Doppelbindungs-isomere erfolgt durch HPLC (Kromasil 100 C-18 5 µm 250 mm x 20 mm; Methanol/Wasser 3:1; Fluss: 25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm).

10 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 7.30-7.24 (m, 2H), 7.22 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.93 (t, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.43 (d, 1H), 5.66 (dt, 1H), 3.98 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.53 (dq, 2H), 1.98-1.86 (m, 4H), 1.23 (s, breit, 1H).
LC-MS (Methode 9): R_f: 2.61 min, m/z = 203 (M - OC₆H₅).

15

Beispiel LXV

(4Z)-5-[4-(3-Brompropyl)phenyl]pent-4-en-1-yl-phenyl-ether

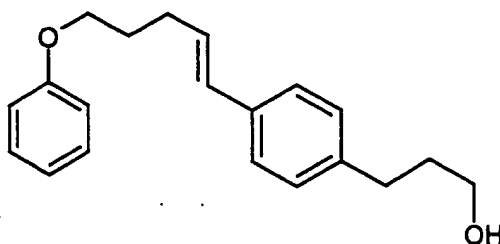


Die Herstellung erfolgt analog Beispiel IV aus 3-{4-[(1Z)-5-Phenoxy-pent-1-en-1-yl]phenyl}propan-1-ol.

HPLC (Methode 5): R_t : 5.69 min.

5 **Beispiel LXVI**

3-{4-[(1E)-5-Phenoxy-pent-1-en-1-yl]phenyl}propan-1-ol



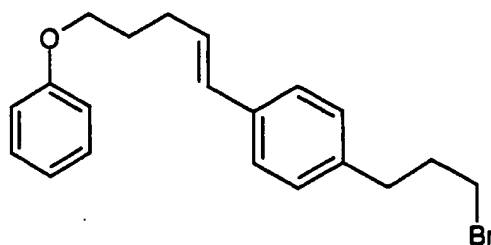
10 Die Herstellung erfolgt analog Beispiel XLIV aus 3-{4-[5-Phenoxy-pent-1-en-1-yl]phenyl}-propansäureethylester (E/Z-Gemisch). Die Trennung der Doppelbindungs-isomere erfolgt durch HPLC (Kromasil 100 C-18 5 μ m 250 mm x 20 mm; Methanol/Wasser 3:1; Fluss: 25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ /ppm): 7.30-7.24 (m, 4H), 7.13 (d, 2H), 6.96-6.88 (m, 3H), 6.41 (d, 1H), 6.21 (dt, 1H), 4.01 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.39 (q, 2H), 2.00-1.84 (m, 4H), 1.23 (s, breit, 1H).

LC-MS (Methode 9): R_t : 2.63 min, m/z = 203 ($M - \text{OC}_6\text{H}_5$).

Beispiel LXVII

20 (4E)-5-[4-(3-Brompropyl)phenyl]pent-4-en-1-yl-phenylether



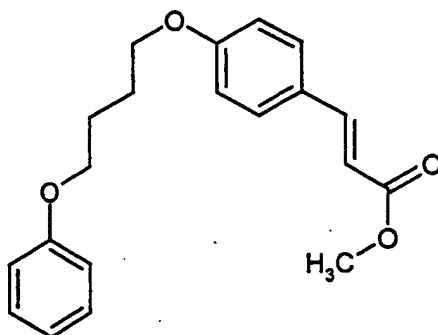
Die Herstellung erfolgt analog Beispiel IV aus 3-{4-[(1E)-5-Phenoxy-pent-1-en-1-yl]phenyl}propan-1-ol.

HPLC (Methode 5): R_t : 5.68 min.

5

Beispiel LXVIII

(2E)-3-[4-(4-Phenoxybutoxy)phenyl]acrylsäuremethylester



10 Die Herstellung erfolgt analog Beispiel I aus (2E)-3-(4-Hydroxyphenyl)-acrylsäuremethylester und (4-Brombutoxy)benzol.

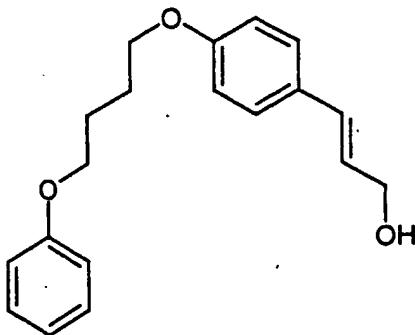
HPLC (Methode 2): R_t : 5.4 min.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7.73-7.61 (m, 3H), 7.34-7.22 (m, 2H), 7.04-6.86 (m, 5H), 6.48 (d, 1H), 4.15-3.95 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 1.93-1.81 (m, 4H).

15 MS (DCI, NH_3): m/z = 327 ($\text{M}+\text{H}^+$), 344 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Beispiel LXIX

(2E)-3-[4-(4-Phenoxybutoxy)phenyl]prop-2-en-1-ol

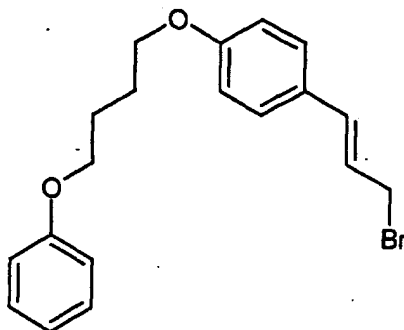


Die Herstellung erfolgt analog Beispiel II aus (2E)-3-[4-(4-Phenoxybutoxy)phenyl]-acrylsäuremethylester.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 7.34-7.24 (m, 4H), 6.97-6.82 (m, 5H), 6.56 (d, 1H), 6.23 (dt, 1H), 4.30 (d, 2H), 4.07-4.01 (m, 4H), 2.01-1.95 (m, 4H), 1.36 (s, breit, 1H).

Beispiel LXX

1-[(1E)-3-Bromprop-1-en-1-yl]-4-(4-phenoxybutoxy)benzol



Eine Lösung von 250 mg (2E)-3-[4-(4-Phenoxybutoxy)phenyl]prop-2-en-1-ol in 10 ml Dichlormethan wird auf -10 °C gekühlt und 82 mg Phosphortribromid in 0.5 ml Dichlormethan zugetropft. Man rührt eine Stunde und erwärmt dabei auf Raumtemperatur. Der Ansatz wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mehrfach mit Diethylether extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und eingeeengt. Man erhält 164 mg Produkt.

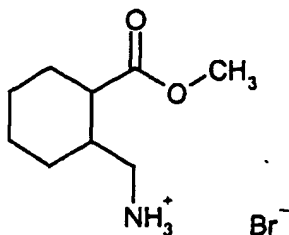
HPLC (Methode 5): R_t: 5.20 min.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 7.35-7.21 (m, 4H), 6.98-6.80 (m, 5H), 6.58 (d, 1H), 6.25 (dt, 1H), 4.17 (d, 2H), 4.08-3.96 (m, 4H), 2.06-1.92 (m, 4H).

MS (DCI, NH₃): m/z = 378 und 380 (M+NH₄⁺), 281 (M-Br⁻).

Beispiel LXXI

[2-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]-methanamoniumbromid



5

Man rührt 2.90 g Octahydro-1H-isoindol-1-on in 80 ml konzentrierter Bromwasserstoffsäure bei 100°C über Nacht. Nach Zugabe von ca. 5 ml Methanol wird für weitere 5 Stunden erhitzt und die Reaktionsmischung nach dem Erkalten eingeeengt. Der Rückstand wird mit Impfkristallen versetzt oder angerieben, anschließend mit Ethylacetat ausgerührt und vom Lösungsmittel abgesaugt. Zum vollständigen Umsatz nimmt man in ca. 5 ml Methanol auf, gibt einige Tropfen konzentrierte Schwefelsäure hinzu und rührt ca. zwei Stunden unter Rückfluss. Die Reaktionsmischung wird nach dem Erkalten eingeeengt, mit Ethylacetat ausgerührt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

10

HPLC (Methode 5): R_t: 3.15 min.

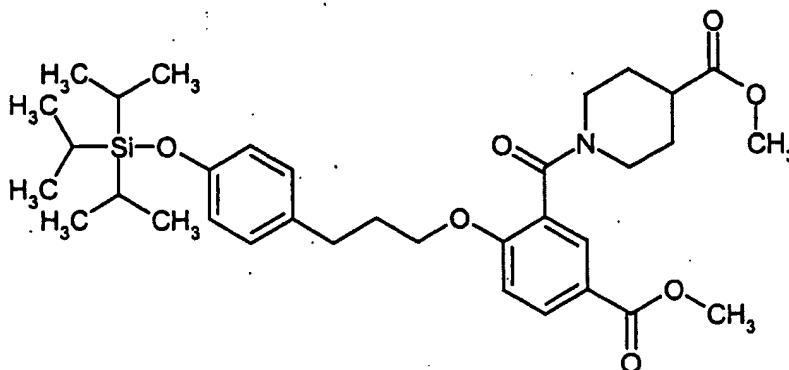
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7.75 (s, breit, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.95-2.73 (m, 3H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.86-1.73 (m, 1H), 1.66-1.22 (7H).

MS (DCI, NH₃): m/z = 172 (M+H⁺).

15

Beispiel LXXII

1-[5-(Methoxycarbonyl)-2-(3-{4-[(triisopropylsilyl)oxy]phenyl}propoxy)benzoyl]-piperidin-4-carbonsäure-methylester



5

Nach dem in Beispiel XLI beschriebenen Verfahren wird 1-[5-(Methoxycarbonyl)-2-(3-{4-[(triisopropylsilyl)oxy]phenyl}propoxy)benzoyl]piperidin-4-carbonsäure-methylester aus [4-(3-Brompropyl)phenoxy](triisopropyl)silan und 1-[2-Hydroxy-5-(methoxycarbonyl)benzoyl]-4-piperidincarbonsäure-methylester hergestellt.

10

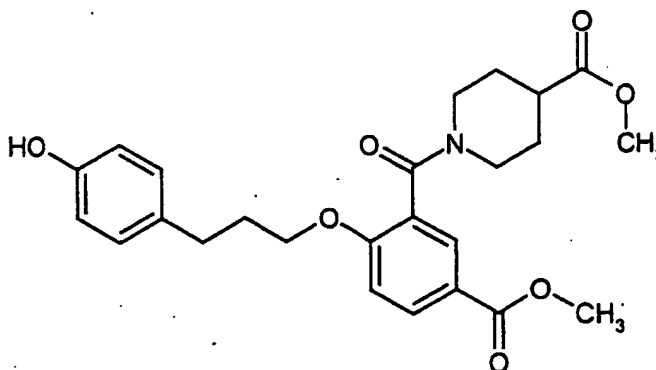
HPLC (Methode 4): R_t : 6.63 min.

MS (ESI): m/z = 612 ($M+H^+$).

Beispiel LXXIII

1-[2-[3-(4-Hydroxyphenyl)propoxy]-5-(methoxycarbonyl)benzoyl]piperidin-4-carbonsäure-methylester

15



Analog dem in Beispiel XLII beschriebenen Verfahren wird 1-[2-[3-(4-Hydroxyphenyl)propoxy]-5-(methoxycarbonyl)benzoyl]piperidin-4-carbonsäure-methylester aus 1-[5-(Methoxycarbonyl)-2-(3-{4-[(triisopropylsilyl)oxy]phenyl}-propoxy)benzoyl]piperidin-4-carbonsäure-methylester hergestellt.

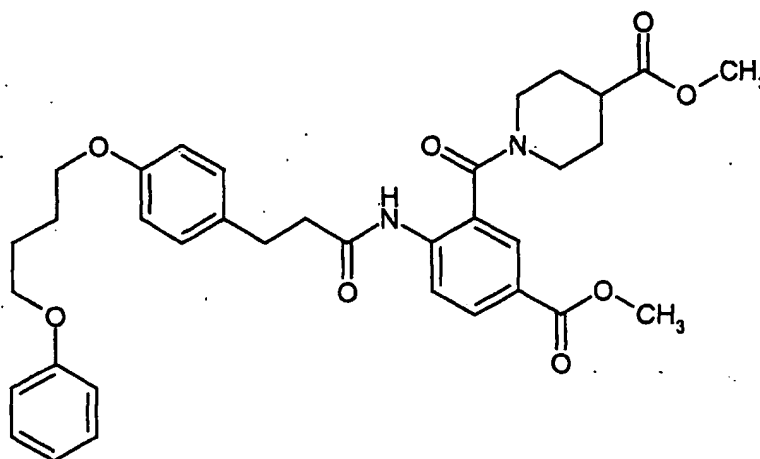
HPLC (Methode 1): R_t : 4.30 min.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 8.02 (dd, 1H), 7.93 und 7.90 (2 d, zusammen 1H), 7.00 (d, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.75 (d, 2H), 5.67 (d, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.70 und 3.63 (2 s, zusammen 3H), 3.49 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.12-2.95 (m, 2H), 2.72-2.52 (m, 3H), 2.11-1.97 (m, 3H), 1.84-1.63 (m, 2H).

MS (DCI, NH_3): $m/z = 456$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ausführungsbeispiele:**Beispiel 1**

1-[5-(Methoxycarbonyl)-2-({3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propanoyl}amino)-
5 benzoyl]-4-piperidincarbonsäure-methylester



Eine Lösung von 450 mg 1-[2-Amino-5-(methoxycarbonyl)benzoyl]-4-piperidin-
10 carbonsäure-methylester in 7.5 ml Dichlormethan wird mit 2 ml Pyridin und einer
Lösung von 470 mg 3-[4-(4-Phenoxybutoxy)phenyl]propansäurechlorid in 7.5 ml
Dichlormethan versetzt. Man lässt das Reaktionsgemisch 15 Stunden bei Raum-
temperatur rühren. Anschliessend wird mit 2-molarer Salzsäure sauer gestellt und mit
Ethylacetat extrahiert. Der organische Extrakt wird mit gesättigter Kochsalz-Lösung
15 gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren und
Einrotieren wird ein Rohprodukt erhalten, das durch Flash-Chromatographie
(Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 2:1) gereinigt wird. Es werden 617 mg Produkt
erhalten.

DC: R_f -Wert: 0.55 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:9).

20 HPLC (Methode 1): R_t : 5.08 min.

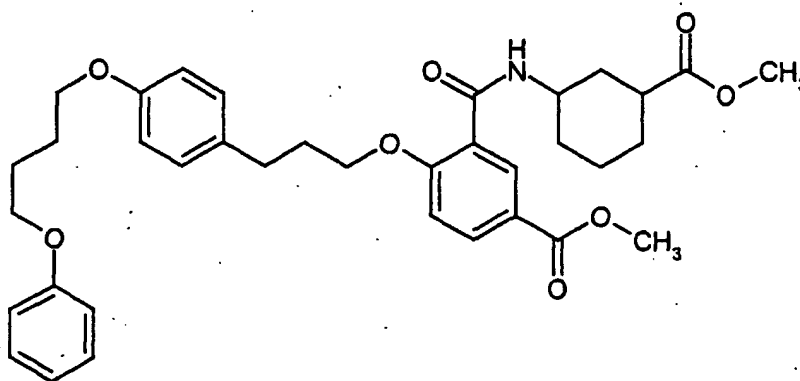
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 9.76 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.82-7.77 (m,
2H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.13 (d, 2H), 6.93-6.89 (m, 3H), 6.84 (d, 2H), 4.32 (m 1H),

4.00 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.92-2.77 (m, 4H), 2.64-2.56 (m, 3H), 1.93-1.42 (m, 9H).

MS (ESI⁺): m/z = 617 (M+H⁺).

5 Beispiel 2

3-({[3-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)-phenyl]propoxy}benzoesäure-methylester (Racemat B)



10

Eine Lösung von 542 mg 1-(3-Brompropyl)-4-(4-phenoxybutoxy)benzol und 500 mg 4-Hydroxy-3-({[3-(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-methylester (Racemat B) in 50 ml Butyronitril wird mit 248 mg Kaliumcarbonat versetzt und 15 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch mit 5%iger Natriumdihydrogenphosphat-Lösung versetzt, und es wird mit Ethylacetat extrahiert. Der organische Extrakt wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren und Einrotieren wird ein Rohprodukt erhalten, das durch Saugfiltration über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 2:1 als Laufmittel gereinigt wird. Es werden 672 mg Produkt erhalten.

20

DC: R_F-Wert: 0.33 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

HPLC (Methode 1): R_t: 5.68 min.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8.21 (d, 1H), 8.08 (d breit, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.30-7.20 (m, 3H), 7.12 (d, 2H), 6.94-6.88 (m, 3H), 6.84 (d, 2H), 4.17-4.12 (m,

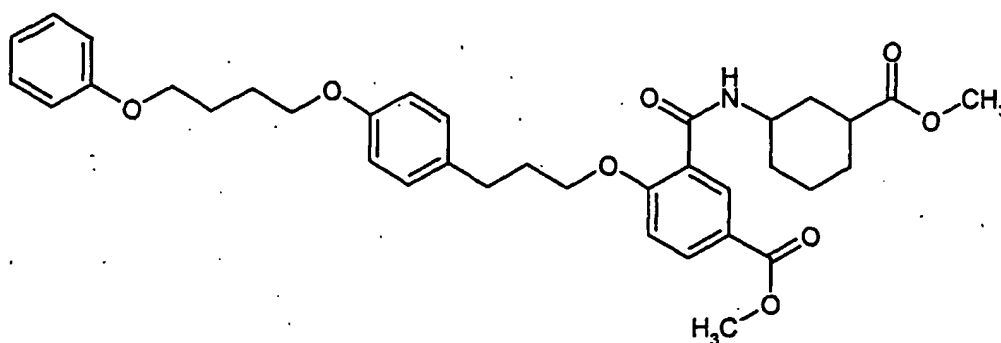
- 121 -

3H), 4.01 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.73-2.68 (m, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 6H), 1.69-1.49 (m, 6H).

MS (ESI⁺): m/z = 618 (M+H⁺), 640 (M+Na⁺).

5 Beispiel 3

3-({[3-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy}benzoesäure-methylester (Racemat A)



10

Analog dem unter Beispiel 2 beschriebenen Verfahren wird 3-({[3-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy}benzoesäure-methylester (Racemat A) aus 1-(3-Brompropyl)-4-(4-phenoxybutoxy)benzol und 4-Hydroxy-3-({[3-(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-methylester (Racemat A) hergestellt.

15

DC: R_F-Wert: 0.38 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

HPLC (Methode 1): R_t: 5.67 min.

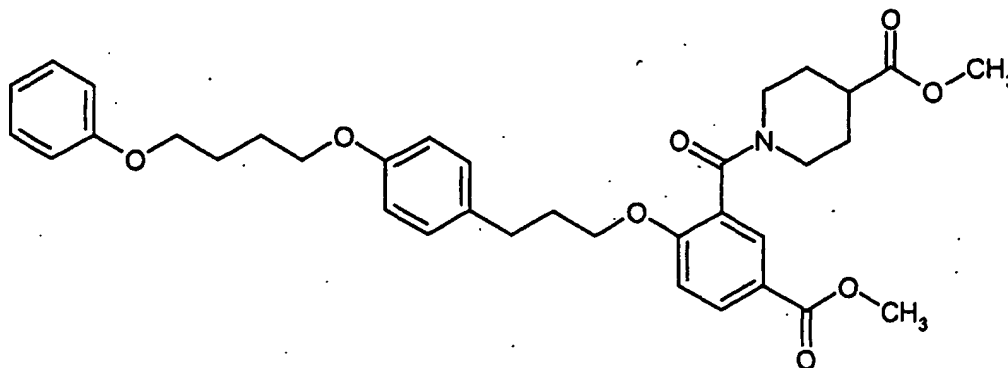
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8.20 (d, 1H), 8.07 (d breit, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.30-7.18 (m, 3H), 7.12 (d, 2H), 6.94-6.88 (m, 3H), 6.84 (d, 2H), 4.13 (t, 2H), 4.01 (m, 4H), 3.84 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.70 (t, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.92-1.73 (m, 7H), 1.43-1.12 (m, 4H).

20

MS (ESI): m/z = 618 (M+H⁺), 640 (M+Na⁺).

Beispiel 4

1-(5-(Methoxycarbonyl)-2-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy}benzoyl)-4-piperidincarbonsäure-methylester



5

Analog dem unter Beispiel 2 beschriebenen Verfahren wird 1-(5-(Methoxycarbonyl)-2-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy}benzoyl)-4-piperidincarbonsäure-methylester aus 1-(3-Brompropyl)-4-(4-phenoxybutoxy)benzol und 1-[2-Hydroxy-5-(methoxycarbonyl)benzoyl]-4-piperidincarbonsäure-methylester hergestellt.

10

HPLC (Methode 1): R_f : 5.42 min.

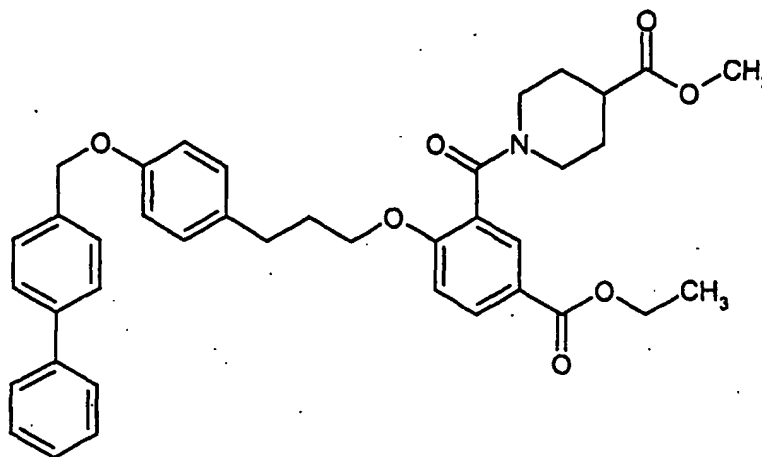
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7.97 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.12-7.09 (m, 2H), 6.93-6.90 (m, 3H), 6.86-6.83 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.16-3.97 (m, 6H), 3.82 (s, 3H), 3.60 und 3.54 (2 s, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.11-2.98 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.71-2.60 (m, 3H), 2.03-1.72 (m, 8), 1.64-1.50 (m, 2H).

15

MS (DCI, NH_3^+): m/z = 604.3 ($\text{M}+\text{H}^+$), 621.3 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Beispiel 5

1-[2-{3-[4-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]propoxy}-5-(ethoxycarbonyl)-benzoyl]-4-piperidincarbonsäure-methylester



- 5 Eine Suspension von 100 mg 2-{3-[4-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]propoxy}-5-(ethoxycarbonyl)benzoesäure und 39 mg Piperidin-4-carbonsäure-methylester-Hydrochlorid in 30 ml Dichlormethan wird nacheinander mit 75 mg N-[(3-Dimethylamino)propyl]-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), 27 mg 1-Hydroxy-1H-benzotriazol-Hydrat (HOBT) und 40 mg Triethylamin versetzt. Nach 15 Stunden bei
- 10 Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt. Nach Phasentrennung wird die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Dichlormethan- und Ethylacetat-Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren und Einengen wird ein Rohprodukt erhalten, das mittels Saugfiltration über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 als Laufmittel gereinigt wird. Es werden 120 mg Produkt erhalten.

HLPC (Methode 1): R_f : 5.75 min.

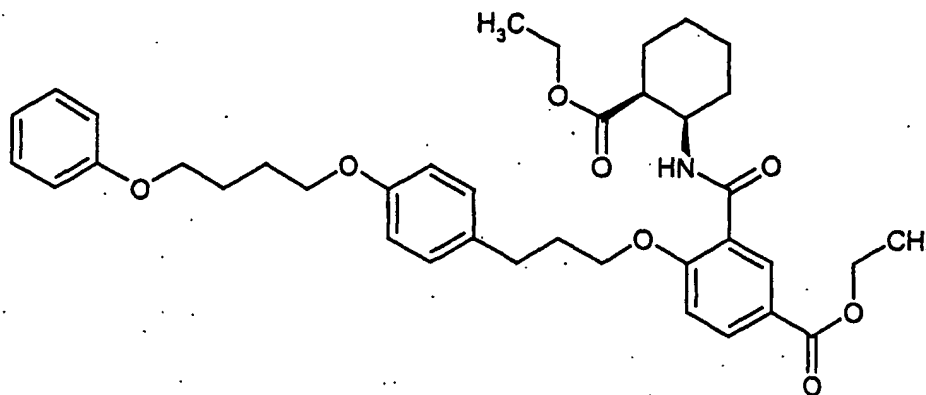
- $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7.97 (dd, 1H), 7.75-7.66 (m, 5H), 7.53-7.37 (m, 5H), 7.19-7.11 (m, 3H), 6.96-6.92 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.48-4.37 (m, 1H), 4.28 (quart, 2H), 4.13-3.98 (m, 2H), 3.60 und 3.53 (2 s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.14-2.86 (m, 2H), 2.71-2.59 (m, 3H), 2.02-1.88 (m, 3H), 1.79-1.54 (m, 3H), 1.31 (t, 3H).

MS (ESI+): m/z = 636.1 ($M+H^+$).

Beispiel 6

3-({cis-[2-(Ethoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)-4-{3-[4-(4-phenoxy-butoxy)-phenyl]propoxy}benzoesäure-ethylester

5



Eine Suspension von 100 mg (0.20 mmol) 5-(Ethoxycarbonyl)-2-{3-[4-(4-phenoxy-butoxy)-phenyl]propoxy}benzoesäure in 30 ml Dichlormethan wird bei RT nach-
 10 einander mit 39 mg (0.20 mmol) N-[(3-Dimethylamino)propyl]-N'-ethylcarbo-
 diimid-Hydrochlorid (EDC) und 27.4 mg (0.20 mmol) 1-Hydroxy-1H-benzotriazol
 Hydrat (HOBt) versetzt. Nach 30 min werden 41 mg (0.41 mmol) Triethylamin und
 38 mg (0.18 mmol) cis-2-Amino-1-cyclohexancarbonsäure-ethylester-Hydrochlorid
 15 zugegeben und der Ansatz über Nacht gerührt. Anschließend werden 10 ml Wasser
 zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (dreimal
 25 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter
 Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und am Rotations-
 verdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie
 (Kieselgel 60, Laufmittelgradient Cyclohexan --> Cyclohexan-Ethylacetat 5:1)
 20 gereinigt. Man erhält 102 mg Produkt.

HPLC (Methode 2): R_t : 6.22 min

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 8.33 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.31-
 7.23 (m, 2H), 7.11 (d, 2H), 6.96-6.86 (m, 4H), 6.83 (d, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.35 (m,

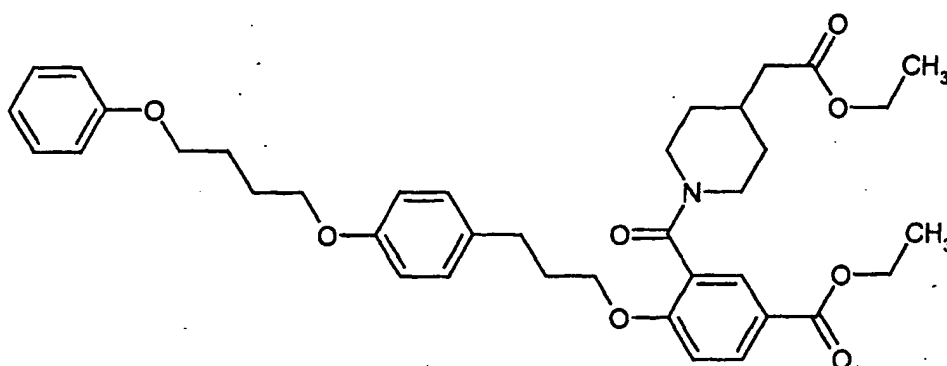
- 125 -

2H), 4.23-3.96 (m, 8H), 2.93-2.70 (m, 3H), 2.38-2.15 (m, 2H), 2.12-1.90 (m, 6H), 1.81-1.61 (m, 3H), 1.37 (t, 3H), 1.19 (t, 3H).

MS (ESIpos): $m/z = 646 (M+H)^+$

5 Beispiel 7

3-[[4-(2-Ethoxy-2-oxoethyl)-1-piperidiny]carbonyl]-4-{3-[4-phenoxybutoxy]-phenyl]-propoxy}benzoesäure-ethylester



10

Analog dem unter Beispiel 6 beschriebenen Verfahren wird die Verbindung aus 5-(Ethoxycarbonyl)-2-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)-phenyl]propoxy}benzoesäure und 4-Piperidinessigsäureethylester [CAS-Nr. 59184-90-6] hergestellt. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch HPLC [YMC GEL ODS-AQ-S 5/15 μ m, Gradient: Acetonitril/(Wasser + 0.2 % TFA) 10:90...95:5].

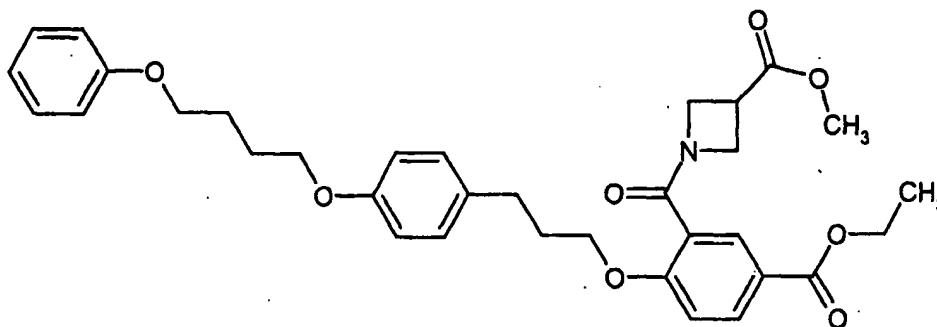
15

LC-MS (Methode 3): R_f : 5.12 min.

MS (ESI+): $m/z = 646 (M+H)^+$.

Beispiel 8

1-(5-(Ethoxycarbonyl)-2-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy}benzoyl)-3-azetidincarbonsäure-methylester



5

Analog dem unter Beispiel 6 beschriebenen Verfahren wird die Verbindung aus 5-(Ethoxycarbonyl)-2-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)-phenyl]propoxy}benzoesäure und 3-Azetidincarbonsäuremethylester [CAS-Nr. 343238-58-4] hergestellt. Das Roh-
produkt wird ohne Reinigung direkt weiter umgesetzt.

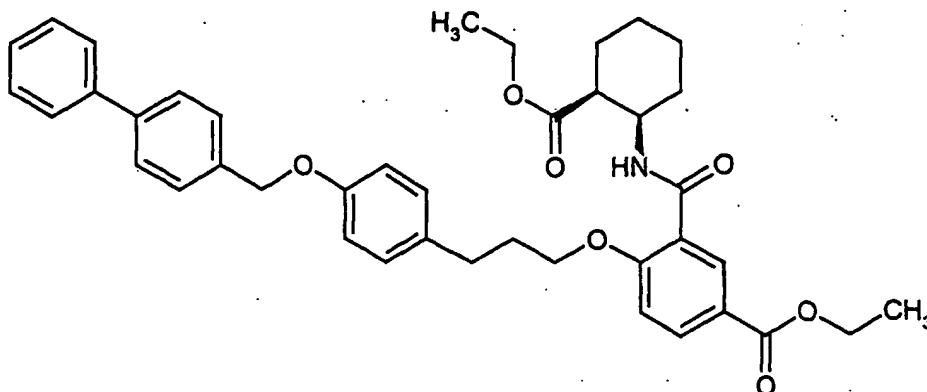
10

LC-MS (Methode 3): R_t : 4.84 min.

MS (ESI⁺): $m/z = 590$ ($M+H^+$).

Beispiel 9

4-{3-[4-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]propoxy}-3-({cis-[2-(ethoxycarbonyl)-cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-ethylester



5

Analog dem unter Beispiel 6 beschriebenen Verfahren wird die Verbindung aus 2-{3-[4-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]propoxy}-5-(ethoxycarbonyl)benzoesäure und cis-2-Amino-1-cyclohexancarbonsäure-ethylester-Hydrochlorid hergestellt.

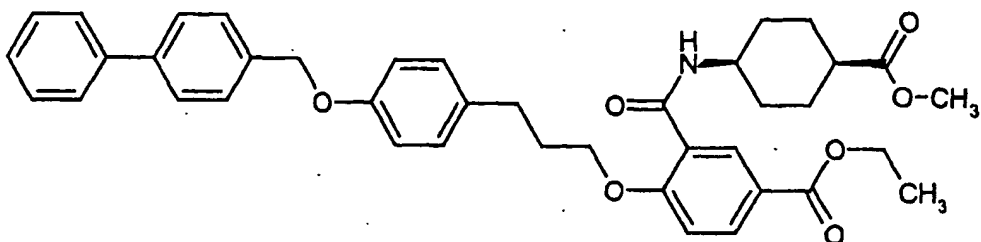
10 HPLC (Methode 4): R_t : 6.42 min.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 8.43-8.33 (m, 2H), 8.03 (dd, 1H), 7.71-7.63 (m, 4H), 7.56-7.11 (m, 8H), 6.95 (d, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.48-4.14 (m, 5H), 3.99 (m, 2H), 2.86-2.65 (m, 3H), 2.22-2.03 (m, 2H), 1.92-1.24 (m, 8H), 1.31 (t, 3H), 1.08 (t, 3H).

15 MS (ESI $^+$): $m/z \approx 664$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel 10

4-{3-[4-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]propoxy}-3-({cis-[4-(methoxycarbonyl)-cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-ethylester



5

Analog dem unter Beispiel 6 beschriebenen Verfahren wird die Verbindung aus 2-{3-[4-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]propoxy}-5-(ethoxycarbonyl)benzoesäure und cis-4-Amino-1-cyclohexancarbonsäure-ethylester hergestellt.

10 HPLC (Methode 2): R_t : 5.93 min.

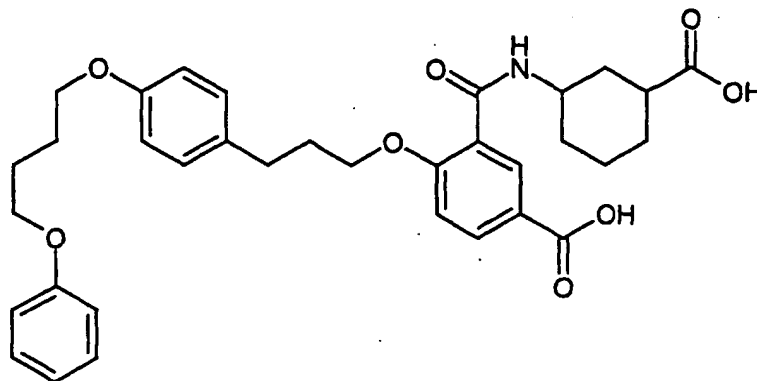
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 8.21 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.70-7.64 (m, 4H), 7.54-7.43 (m, 4H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.30 (q, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.97 (m, breit, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.69 (t, 2H), 2.50 (m, verdeckt, 1H), 2.06 (m, 2H), 2.90-1.76 (m, 2H), 1.75-1.54 (m, 6H), 1.31 (t, 3H).

15

MS (ESI⁺): $m/z = 650$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel 11

3-{{{3-Carboxycyclohexyl}amino}carbonyl}-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]-propoxy}benzoesäure (Racemat B)



5

Eine Lösung von 638 mg 3-({[3-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy}benzoesäure-methylester (Racemat B) in 4 ml Tetrahydrofuran (THF) und 4 ml Methanol wird mit 4 ml 2-molarer Natronlauge versetzt und eine Stunde auf 60°C erwärmt. Anschliessend wird der pH-Wert mit 2-molarer Salzsäure auf einen Wert von 3-4 eingestellt, und es wird mit Ethylacetat extrahiert. Der organische Extrakt wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren und Einrotieren wird ein Rohprodukt erhalten, das durch Umkristallisieren aus Diethylether gereinigt wird. Es werden 589 mg Produkt isoliert.

15

Schmelzpunkt: 182-183°C.

HPLC (Methode 1): R_t: 4.95 min.

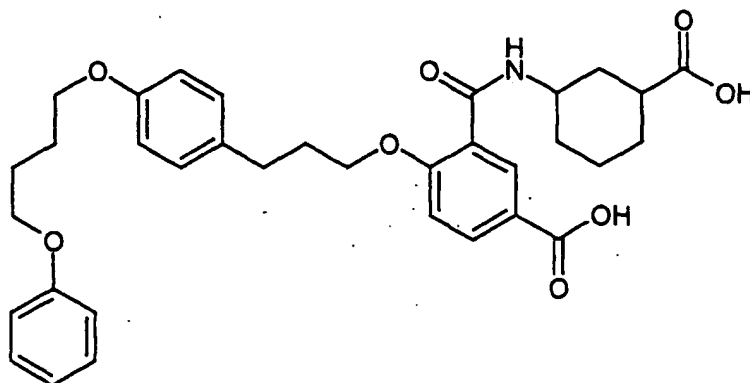
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12.38 (s breit, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.19-7.11 (m, 3H), 6.93-6.88 (m, 3H), 6.85 (d, 2H), 4.15-4.10 (m, 3H), 4.01 (m, 4H), 2.71 (t, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.91-1.70 (m, 6H), 1.62-1.16 (m, 6H).

20

MS (ESI⁺): m/z = 590 (M+H⁺), 612 (M+Na⁺).

Beispiel 12

3-{{[(3-Carboxycyclohexyl)amino]carbonyl}-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy}benzoesäure (Racemat A)



5

Analog dem unter Beispiel 11 beschriebenen Verfahren wird 3-{{[(3-Carboxycyclohexyl)amino]carbonyl}-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy}benzoesäure (Racemat A) aus 3-{{[3-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl}-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy}benzoesäure-methylester (Racemat A) hergestellt.

10

Schmelzpunkt: >210°C.

HPLC (Methode 1): R_f : 4.91 min.

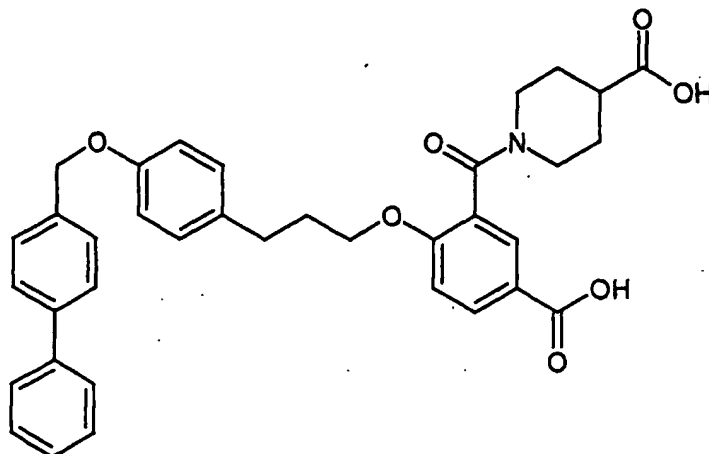
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 12.48 (s breit, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.32-7.11 (m, 5H), 6.96-6.83 (m, 5H), 4.12 (t, 2H), 4.01 (m, 4H), 3.82 (m, 1H), 2.70 (t, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.19-1.73 (m, 10H), 1.41-1.10 (m, 4H).

15

MS (ESI $^+$): m/z = 590 ($\text{M}+\text{H}^+$), 612 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Beispiel 13

1-(2-{3-[4-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]propoxy}-5-carboxybenzoyl)-4-piperidincarbonsäure



5

Analog dem unter Beispiel 11 beschriebenen Verfahren wird 1-(2-{3-[4-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]propoxy}-5-carboxybenzoyl)-4-piperidincarbonsäure aus 1-[2-{3-[4-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]propoxy}-5-(ethoxycarbonyl)benzoyl]-4-piperidincarbonsäure-methylester hergestellt.

10 Schmelzpunkt: 193-194°C.

HLPC (Methode 1): R_t : 4.93 min.

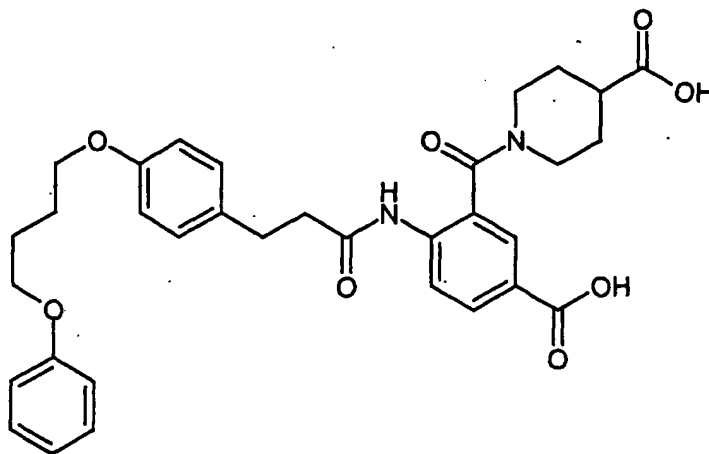
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12.31 (s breit, 2H), 7.93 (dd, 1H), 7.72-7.64 (m, 5H), 7.55-7.32 (m, 5H), 7.17-7.12 (m, 3H), 6.98-6.92 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.48-4.37 (m, 1H), 4.15-3.97 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.13-2.83 (m, 2H), 2.70-2.59 (m, 3H), 2.02-1.89 (m, 3H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.62-1.47 (m, 2H).

15

MS (ESI $^+$): 594 ($M+H^+$), 616 ($M+Na^+$).

Beispiel 14

1-[5-Carboxy-2-({3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propanoyl} amino)benzoyl]-4-piperidincarbonsäure



5

Analog dem unter Beispiel 11 beschriebenen Verfahren wird 1-[5-Carboxy-2-({3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propanoyl} amino)benzoyl]-4-piperidincarbonsäure aus 1-[5-(Methoxycarbonyl)-2-({3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propanoyl} amino)benzoyl]-4-piperidincarbonsäure-methylester hergestellt.

10

HPLC (Methode 1): R_t : 4.61 min.

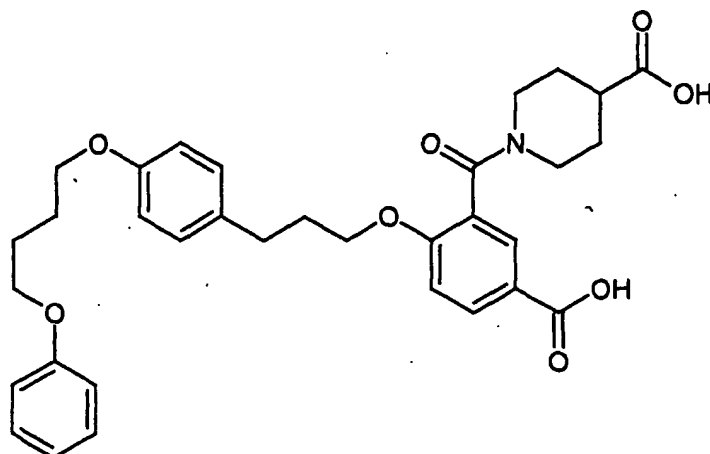
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 12.63 (s breit, 2H), 9.73 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.14 (d, 2H), 6.93-6.90 (m, 3H), 6.84 (d, 2H), 4.32 (m 1H), 4.00 (m, 4H), 3.30 (1H), 2.90-2.78 (m, 4H), 2.62 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 5H), 1.69 (m, 1H), 1.59-1.39 (m, 2H).

15

MS (ESI $^-$): m/z = 587.2 ($M-H^-$).

Beispiel 15

1-(5-Carboxy-2-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy}benzoyl)-4-piperidin-carbonsäure



5

Analog dem unter Beispiel 11 beschriebenen Verfahren wird 1-(5-Carboxy-2-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy}benzoyl)-4-piperidincarbonsäure aus 1-(5-(Methoxycarbonyl)-2-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy}benzoyl)-4-piperidincarbonsäure-methylester hergestellt.

10 Schmelzpunkt: 142-143°C.

HPLC (Methode 1): R_t : 4.70 min.

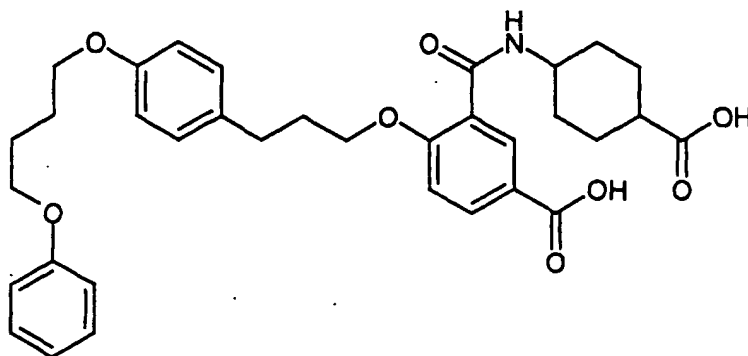
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7.93 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 3H), 6.93-6.82 (m, 5H), 4.41 (m, 1H), 4.13-3.96 (m, 6H), 3.31 (m, 1H), 3.11-2.89 (m, 2H), 2.63 (t, 2H), 2.53 (m, 1H), 1.99-1.83 (m, 7), 1.76 (m, 1H), 1.67-1.48 (m, 2H).

15

MS (DCI, NH_3^+): m/z = 576.3 ($\text{M}+\text{H}^+$), 593.2 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Beispiel 16

3-[[[4-Carboxycyclohexyl)amino]carbonyl]-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]-propoxy}benzoesäure



5

Analog dem unter Beispiel 11 beschriebenen Verfahren wird 3-[[[4-Carboxycyclohexyl)amino]carbonyl]-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy}benzoesäure aus 3-[[[4-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl)amino]carbonyl]-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy}benzoesäure-methylester hergestellt.

10

Schmelzpunkt: 163-165°C.

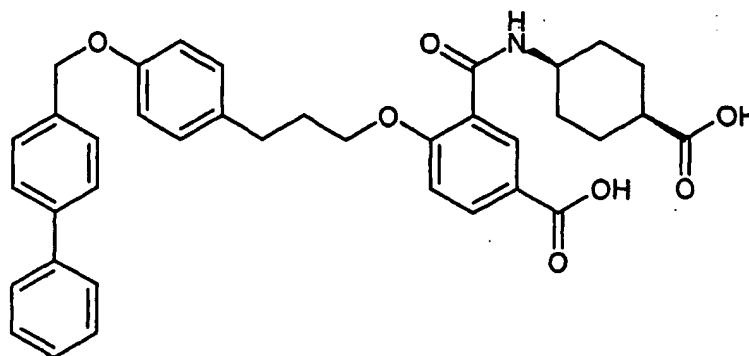
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8.21 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.97 (dd, 2H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.11 (d, 2H), 6.99-6.82 (m, 5H), 4.12 (t, 2H), 4.02-3.95 (m, 5H), 2.68 (t, 2H), 2.28 (t, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.90-1.76 (m, 6H), 1.72-1.60 (m, 6H).

15

MS: m/z = 590 ($M+H^+$).

Beispiel 17

4-{3-[4-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]propoxy}-3-[[cis-(4-carboxycyclohexyl)amino]carbonyl]benzoesäure



5

Analog dem unter Beispiel 11 beschriebenen Verfahren wird die Verbindung aus 4-{3-[4-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]propoxy}-3-({cis-[4-(methoxycarbonyl)-cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-ethylester hergestellt.

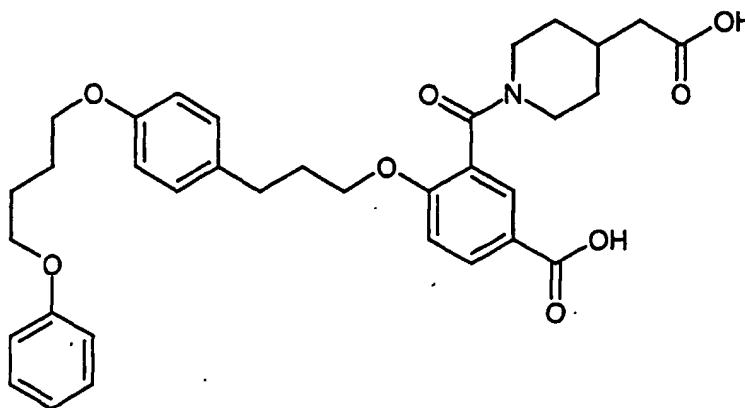
10 HPLC (Methode 2): R_f : 5.04 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 12.41 (s, breit, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.70-7.63 (m, 4H), 7.54-7.43 (m, 4H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 3H), 6.95 (d, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.12 (t, 2H), 3.97 (m, breit, 1H), 2.69 (t, 2H), 2.41 (m, breit, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.75-1.55 (m, 6H).

15 MS (ESI+): $m/z = 608$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel 18

3-{[4-(Carboxymethyl)-1-piperidinyl]carbonyl}-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]-propoxy}benzoesäure



5

Analog dem unter Beispiel 11 beschriebenen Verfahren wird die Verbindung aus 3-
 {[4-(2-Ethoxy-2-oxoethyl)-1-piperidinyl]carbonyl}-4-{3-[4-phenoxybutoxy]phenyl}-
 propoxy}benzoesäure-ethylester hergestellt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch
 HPLC [YMC GEL ODS-AQ-S 5/15 μ m, Gradient: Acetonitril/ (Wasser + 0,2 %
 TFA) 10:90...95:5] gereinigt.

10

Schmelzpunkt: 192 °C.

LC-MS (Methode 3): R_f : 3.76 min.

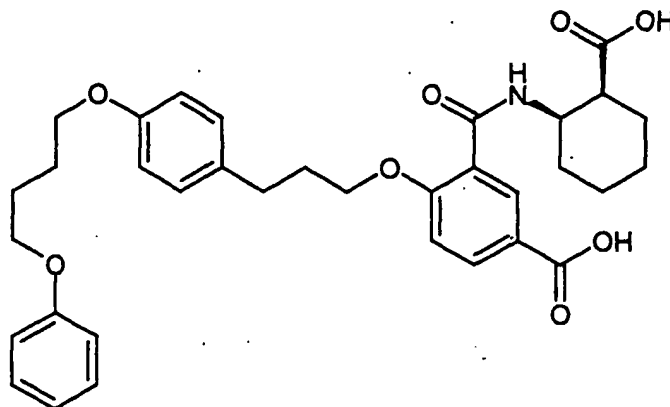
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 δ /ppm): 12.40 (s, breit, 2H), 7.94-7.91 (m, 1), 7.68
 (dd, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.15-7.07 (m, 3H), 6.95-6.80 (m, 5H), 4.50 (m, 1H),
 4.18-3.90 (m, 6H), 3.09-2.90 (m, 1H), 2.83-2.58 (m, 3H), 2.22-2.08 (m, 2H), 2.02-
 1.71 (m, 9H), 1.59 (m, 1H), 1.27-0.92 (m, 2H).

15

MS (ESI+): m/z = 590 ($M+H^+$).

Beispiel 19

3-({cis-[2-Carboxycyclohexyl]amino}carbonyl)-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]-propoxy}benzoesäure



5

Analog dem unter Beispiel 11 beschriebenen Verfahren wird die Verbindung aus 3-({cis-[2-(Ethoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy}benzoesäure-ethylester hergestellt.

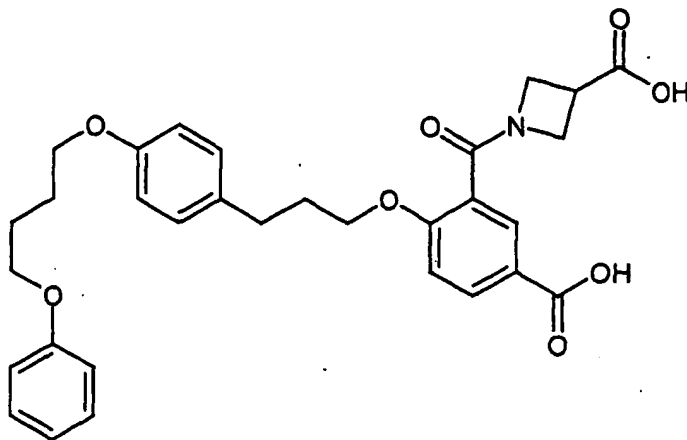
10 HPLC (Methode 2): R_t : 5.16 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 12.59 (s, breit, 2H), 8.50-8.42 (m, 2), 8.00 (dd, 1H), 7.30-7.18 (m, 3H), 7.13 (d, 2H), 6.95-6.82 (m, 5H), 4.35 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 2.79-2.63 (m, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.93-1.77 (m, 6H), 1.70-1.53 (m, 3H), 1.46-1.33 (m, 3H).

15 MS (ESI $^+$): m/z = 590 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel 20

1-(5-Carboxy-2-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy}benzoyl)-3-azetidin-carbonsäure



5

Analog dem unter Beispiel 11 beschriebenen Verfahren wird die Verbindung aus 1-(5-(Ethoxycarbonyl)-2-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy}benzoyl)-3-azetidin-carbonsäure-methylester hergestellt.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12.73 (s, breit, 2H), 7.95 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 3H), 6.93-6.83 (m, 5H), 4.21 (t, 1H), 4.13-3.95 (m, 9H), 3.49-3.37 (m, 1H), 2.68 (t, 2H), 2.01 (quint, 2H), 1.85 (m, 4H).

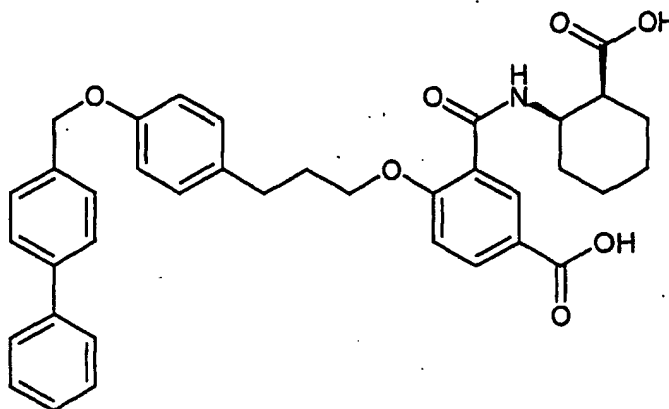
10

LC-MS (Methode 3): R_t: 3.67 min.

MS (ESI⁺): m/z = 548 (M+H⁺).

Beispiel 21

4-{3-[4-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]propoxy}-3-({cis-[2-carboxycyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure



5

Analog dem unter Beispiel 11 beschriebenen Verfahren wird die Verbindung aus 4-{3-[4-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]propoxy}-3-({cis-[2-(ethoxycarbonyl)-cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-ethylester hergestellt.

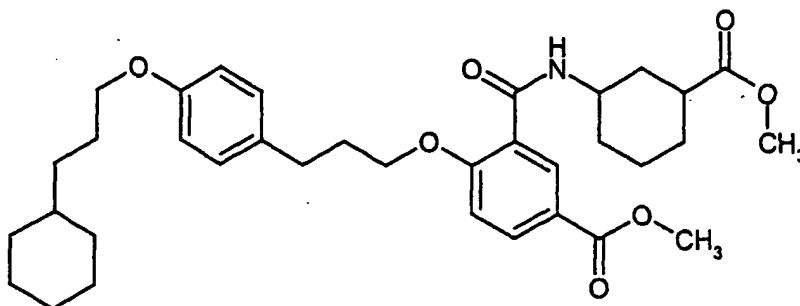
10 HPLC (Methode 2): R_f : 5.28 min.

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12.66 (s, breit, 2H), 8.56-8.43 (m, 2H), 8.00 (dd, 1H), 7.72-7.62 (m, 4H), 7.56-7.31 (m, 5H), 7.27-7.12 (m, 3H), 6.95 (d, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.42-4.09 (m, 3H), 3.57 (m, 3H), 2.72 (m, 3H), 2.25-2.03 (m, 2H), 1.97-1.29 (m, 5H).

15 MS (ESI+): $m/z = 608$ ($M+H^+$).

Beispiel 22

4-{3-[4-(3-Cyclohexylpropoxy)phenyl]propoxy}-3-({[3-(methoxycarbonyl)-cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-methylester



5

Eine Lösung von 17.88 g des (+)-B-Enantiomers von 4-Hydroxy-3-({[3(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-methylester (siehe Beispiel IX, Methode 2) und 19.9 g 1-(3-Brompropyl)-4-(3-cyclohexylpropoxy)benzol in 160 ml wasserfreiem DMF wird mit 20.85 g Cäsiumcarbonat versetzt und 3 Stunden auf ca. 50 bis 60 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz auf 180 ml 0.001-molare Salzsäure gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, Trocknen über wasserfreiem Natriumsulfat, Filtrieren, Einrotieren. Es wird ein Öl erhalten, das mit wenig Ethylacetat und Cyclohexan versetzt wird. Es fällt ein Feststoff aus. Die Suspension wird in einem Eisbad 1 Stunde gekühlt. Anschliessend wird der Feststoff abgesaugt und mit wenig Cyclohexan nachgewaschen. Es werden 26.0 g eines Feststoffs erhalten.

15

DC: R_f -Wert: 0.43 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

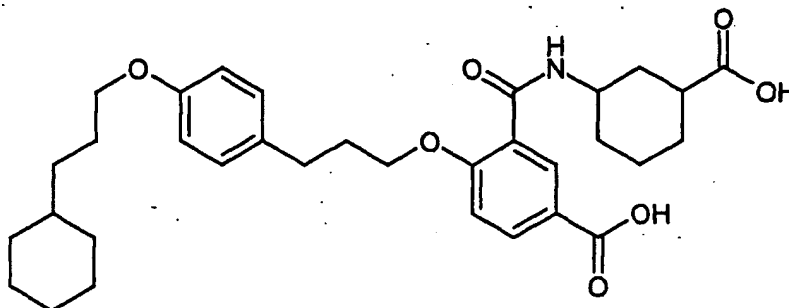
20 HPLC (Methode 2): R_t : 6.75 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8.21 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.11 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 4.13 (pseudo-t, 3H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.68 (pseudo-t, 3H), 2.07 (quint., 2H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.71-1.49 (m, 13H), 1.32-1.09 (m, 6H), 0.92-0.80 (m, 2H).

25 MS (DCI, NH_3): m/z = 594.3 ($\text{M}+\text{H}^+$), 611.4 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Beispiel 23

3-{{{3-Carboxycyclohexyl}amino}carbonyl}-4-{3-[4-(3-cyclohexylpropoxy)phenyl]-propoxy}benzoesäure



5

Eine Lösung von 90.73 g 4-{3-[4-(3-Cyclohexylpropoxy)phenyl]propoxy}-3-({[3-(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-methylester in 500 ml THF und 500 ml Methanol wird mit 300 ml 2-molarer Natronlauge versetzt und auf 60 °C erwärmt. Nach einer Stunde werden die organischen Lösemittel am Rotationsverdampfer weitestgehend entfernt. Der Rückstand wird unter Rühren mit 325 ml 2-molarer Salzsäure versetzt. Dabei fällt ein Niederschlag aus, der abgesaugt und mit Wasser gewaschen wird. Das Produkt wird durch Umkristallisieren aus einem Gemisch von 500 ml Aceton und 1000 ml Wasser gereinigt. Es werden 77.5 g Produkt erhalten.

15

Fp.: 160 °C.

HPLC (Methode 1): R_t: 5.61 min.

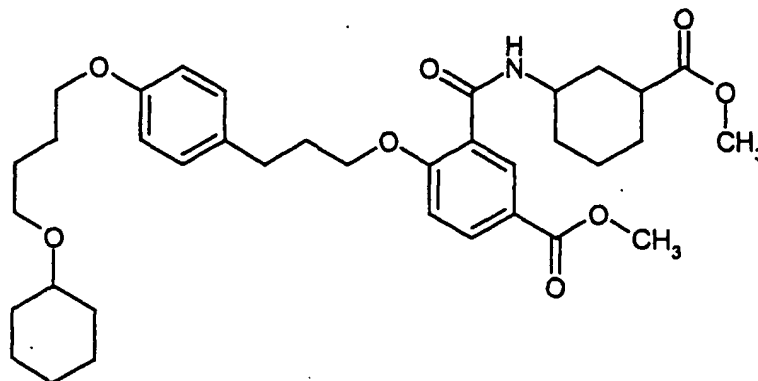
¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12.48 (s breit, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.12 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 4.12 (pseudo-t, 3H), 3.88 (t, 2H), 2.70 (pseudo-t, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.07 (quint., 2H), 1.89-1.47 (m, 15H), 1.31-1.07 (m, 6H), 0.91-0.82 (m, 2H).

20

MS (ESI⁺): m/z = 566.5 (M+H⁺).

Beispiel 24

4-(3-{4-[4-Cyclohexyloxy)butoxy]phenyl}propoxy)-3-({[3-(methoxycarbonyl)-cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-methylester



5

Die Darstellung erfolgt analog Beispiel 22 aus dem (+)-B-Enantiomer von 4-Hydroxy-3-({[3(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-methylester (siehe Beispiel IX, Methode 2) und 1-(3-Brompropyl)-4-[4-(cyclohexyloxy)butoxy]benzol.

10

DC: R_f -Wert: 0.46 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

HPLC (Methode 2): R_t : 6.08 min.

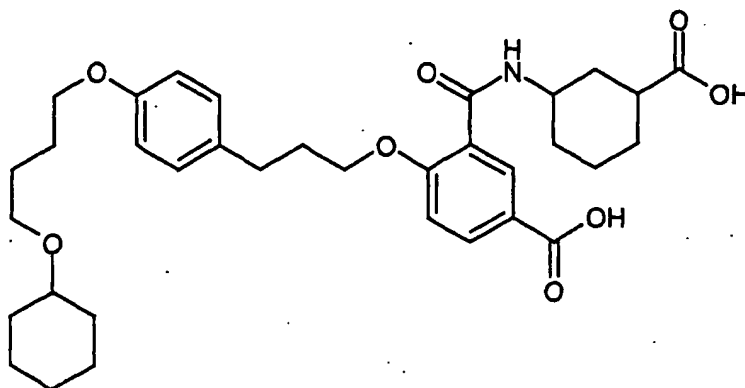
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8.22 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.11 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 4.13 (pseudo-t, 3H), 3.92 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.42 (t, 2H), 3.21 (m, 1H), 2.69 (pseudo-t, 3H), 2.07 (quint., 2H), 1.83-1.42 (m, 16H), 1.19 (m, 6H).

15

MS (DCI, NH_3): m/z = 624 ($\text{M}+\text{H}^+$), 641 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

Beispiel 25

3-{[(3-Carboxycyclohexyl)amino]carbonyl}-4-(3-{4-[4-(cyclohexyloxy)butoxy]-phenyl}propoxy)benzoesäure



5

Die Darstellung erfolgt analog Beispiel 23 aus 4-(3-{4-[4-Cyclohexyloxy)butoxy]-phenyl}propoxy)-3-{[(3-(methoxycarbonyl)cyclohexyl)-amino]carbonyl}benzoesäure-methylester.

10 Fp.: 161-162 °C.

HPLC (Methode 2): R_t: 5.27 min.

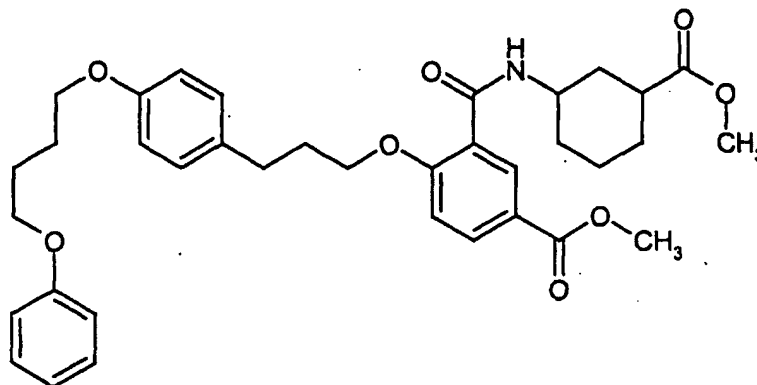
¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12.43 (s breit, 2H), 8.22 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.11 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 4.13 (pseudo-t, 3H), 3.93 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.21 (m, 1H), 2.70 (pseudo-t, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.07 (quint., 2H), 1.91-1.42 (m, 17H), 1.21 (m, 5H).

15

MS (ESI-): m/z = 594 (M-H⁺)⁻.

Beispiel 26

3-({[3-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino} carbonyl)-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)-phenyl]propoxy}benzoesäure-methylester



5

Die Darstellung erfolgt analog Beispiel 22 aus dem (+)-B-Enantiomer von 4-Hydroxy-3-({[3(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino} carbonyl)benzoesäure-methylester (siehe Beispiel IX, Methode 2) und 1-(3-Brompropyl)-4-[4-(phenoxy)-butoxy]benzol.

10

DC: R_f -Wert: 0,35 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

HPLC (Methode 2): R_t : 5.80 min.

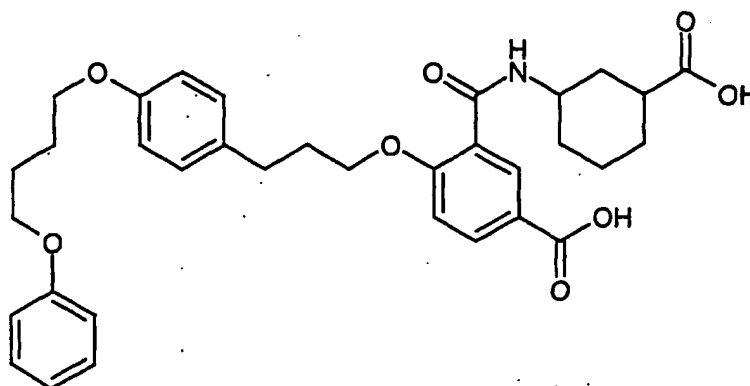
$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8.20 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.31-7.19 (m, 3H), 7.12 (d, 2H), 6.90-6.83 (m, 5H), 4.13 (pseudo-t, 3H), 3.99 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.70 (pseudo-t, 3H), 2.08 (quint., 2H), 1.85 (m, 6H), 1.68-1.49 (m, 6H).

15

MS (ESI $^+$): m/z = 618 ($M+H^+$), 640 ($M+Na^+$).

Beispiel 27

3-{{{3-Carboxycyclohexyl}amino}carbonyl}-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]-propoxy}benzoesäure



5

Die Darstellung erfolgt analog Beispiel 23 aus 3-({[3-(Methoxycarbonyl)-cyclohexyl]amino}carbonyl)-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]-propoxy}benzoesäure-methylester. Da beim Ansäuern das Produkt nicht ausgefallen ist, wird mit Ethylacetat extrahiert und der organische Extrakt über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren und Einrotieren wird das Produkt erhalten.

10

HPLC (Methode 2): R_t : 5.03 min.

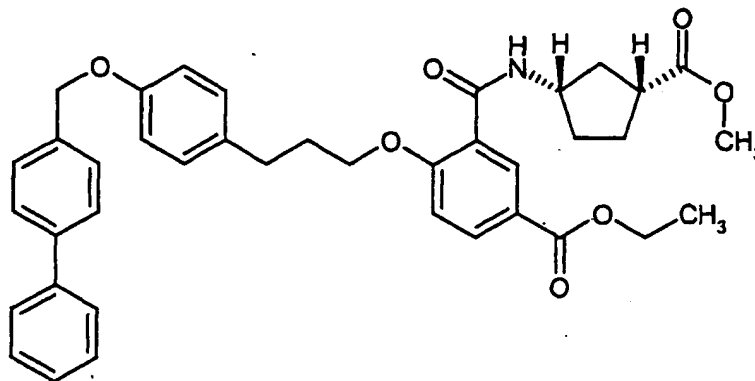
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 12.39 (s breit, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.30-7.23 (dd, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.12 (d, 2H), 6.94-6.82 (m, 5H), 4.13 (pseudo-t, 3H), 4.00 (m, 4H), 2.70 (pseudo-t, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.07 (quint., 2H), 1.90-1.48 (m, 12H).

15

LC-MS (Methode 11): R_t : 3.80 min, m/z (ES^+) = 590 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel 28

4-{3-[4-(Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]propoxy}-3-({[(1S,3R)-3-(methoxycarbonyl)cyclopentyl]amino}carbonyl)benzoesäure-ethylester



5

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 5 aus 2-{3-[4-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)-phenyl]propoxy}-5-(ethoxycarbonyl)benzoesäure und (1R,3S)-3-Aminocyclopentan-carbonsäure-methylester – Hydrochlorid.

10 HLPC (Methode 2): R_t : 5.95 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8.22 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.69-7.65 (m, 4H), 7.53-7.43 (m, 4H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.30 (quart., 2H), 4.14 (t, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.88 (quint., 1H), 2.71 (pseudo-t, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.08 (quint., 2H), 1.99-1.82 (m, 3H), 1.78-1.57 (m, 2H), 1.31 (t, 3H).

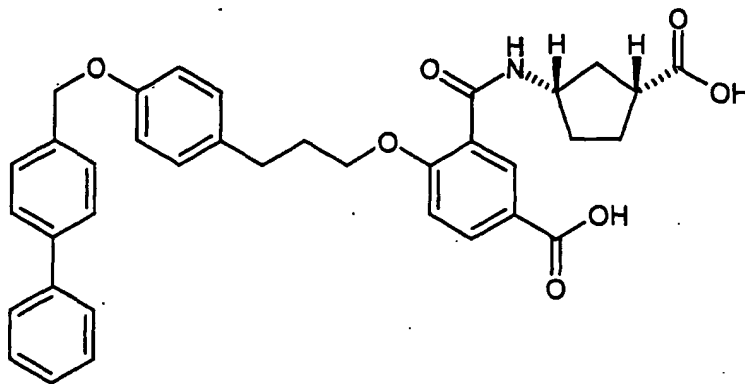
15

MS (ESI $^+$): m/z = 636 ($M+H^+$).

Beispiel 29

4-{3-[4-(Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]propoxy}-3-({[(1S,3R)-3-carboxycyclopentyl]amino}carbonyl)benzoesäure

5



Die Darstellung erfolgt analog Beispiel 23 aus 4-{3-[4-(Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]propoxy}-3-({[(1S,3R)-3-(methoxycarbonyl)cyclopentyl]amino}-carbonyl)benzoesäure-ethylester.

10

HLPC (Methode 12): R_t : 8.05 min.

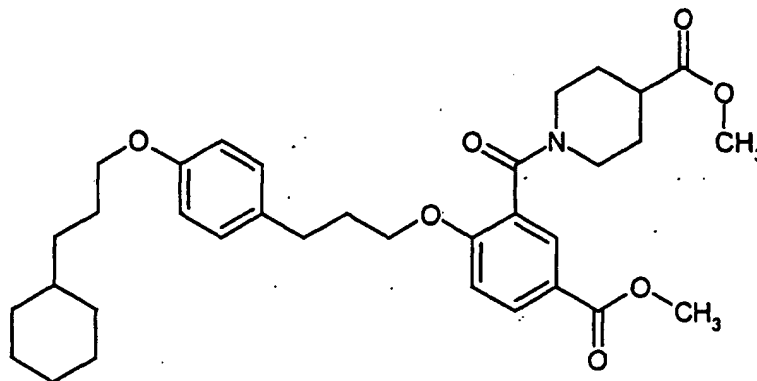
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 12.28 (s breit), 8.23 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.69-7.64 (m, 4H), 7.53-7.43 (m, 4H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 3H), 6.94 (d, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.31 (m, 1H), 4.14 (t, 2H), 2.78 (quint., 1H), 2.70 (pseudo-t, 2H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.08 (quint., 2H), 1.99-1.82 (m, 3H), 1.78-1.53 (m, 2H).

15

LC-MS (Methode 8): R_t : 3.55 min, m/z (ES^+) = 594 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel 30

1-[2-{3-[4-(3-Cyclohexylpropoxy)phenyl]propoxy}-5-(methoxycarbonyl)benzoyl]-piperidin-4-carbonsäure-methylester



5

Eine Lösung von 6.47 g 1-[2-Hydroxy-5-(methoxycarbonyl)benzoyl]-4-piperidin-carbonsäure-methylester und 8.2 g 1-(3-Brompropyl)-4-(3-cyclohexylpropoxy)-benzol werden in 82 ml Butyronitril vorgelegt, mit 4.18 g Kaliumcarbonat versetzt und 15 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschliessend wird die Reaktionslösung zur Trockene eingedunstet, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedunstet. Das Rohprodukt wird durch Saugfiltration über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 5:1 nach Cyclohexan/Ethylacetat 1:1 als Laufmittel gereinigt. Es werden 10.8 g eines Öls erhalten.

15

DC: R_f -Wert: 0.36 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1).

HPLC (Methode 2): R_t : 6.07 min.

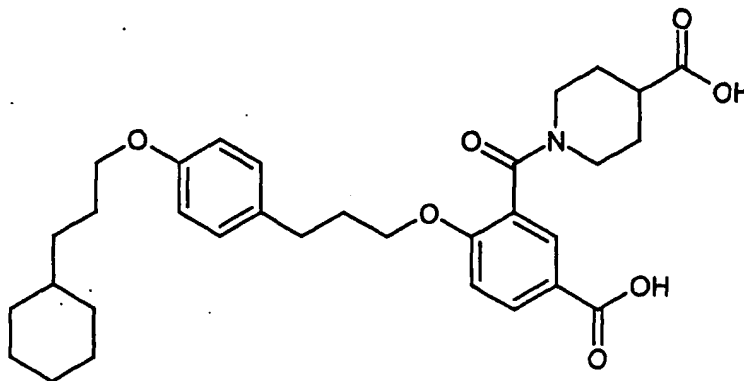
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7.97 (dd, 1H), 7.76 und 7.69 (je d, zusammen 1H), 7.17 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.82 (d, 2H), 4.43 und 4.39 (zusammen 1H), 4.17-3.96 (m, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.61 und 3.57 (je s, zusammen 3H), 3.11-2.88 (m, 2H), 2.63 (m, 3H), 1.96 (m, 3H), 1.77-1.50 (m, 10H), 1.32-1.09 (m, 7H), 0.92-0.80 (m, 2H).

20

MS (ESI): $m/z = 580$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel 31

1-(5-Carboxy-2-{3-[4-(3-cyclohexylpropoxy)phenyl]propoxy}benzoyl)piperidin-4-carbonsäure



5

Eine Lösung von 10.4 g 1-[2-{3-[4-(3-Cyclohexylpropoxy)phenyl]propoxy}-5-(methoxycarbonyl)benzoyl]piperidin-4-carbonsäure-methylester in einem Gemisch aus 160 ml THF und 160 ml Methanol wird mit 160 ml 2-molarer Natronlauge versetzt und 1 Stunde bei einer Temperatur von 60 °C gerührt. Anschliessend werden die organischen Lösemittel am Rotationsverdampfer weitestgehend entfernt. Die verbleibende wässrige Lösung wird unter Rühren mit 165 ml 2-molarer Salzsäure versetzt. Es fällt ein Niederschlag aus. Die Fällung wird durch Rühren bei 0 °C vervollständigt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wird durch Umkristallisieren aus einem Lösemittelgemisch aus 250 ml Aceton und 200 ml Wasser gereinigt. Es werden 8.7 g eines Feststoffs erhalten, der nochmals in einem Gemisch aus 300 ml Wasser und 100 ml Aceton 6 Stunden zum Rückfluss erhitzt wird. Nach Abkühlen auf 0 °C, Filtrieren, Waschen mit Wasser und Trocknen werden 8.6 g eines Feststoffs erhalten.

Fp.: 183.4 – 184.5 °C.

HPLC (Methode 2): R_t: 5.32 min.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12.51 (s breit, 2H), 7.93 (dd, 1H), 7.72 und 7.67 (je d, zusammen 1H), 7.13 (d, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.83 und 6.90 (je d, zusammen 2H), 4.43 und 4.38 (zusammen 1H), 4.15-3.94 (m, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.11-2.88 (m,

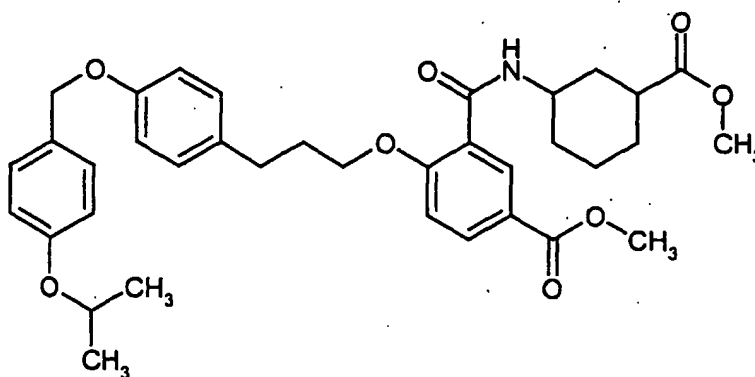
20

2H), 2.62 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 1.96 (m, 3H), 1.78-1.47 (m, 10H), 1.37-1.09 (m, 7H), 0.93-0.81 (m, 2H).

MS (ESI): $m/z = 552$ ($M+H^+$).

5 Beispiel 32

4-(3-{4-[(4-Isopropoxybenzyl)oxy]phenyl}propoxy)-3-({[3-(methoxycarbonyl)-cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-methylester



10

Die Darstellung erfolgt analog Beispiel 22 aus dem (+)-B-Enantiomer von 4-Hydroxy-3-({[3(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-methylester (siehe Beispiel IX, Methode 2) und 1-(3-Brompropyl)-4-[(4-isopropoxybenzyl)oxy]benzol.

15 DC: R_f -Wert: 0.43 (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1):

HPLC (Methode 2): R_t : 5.69 min.

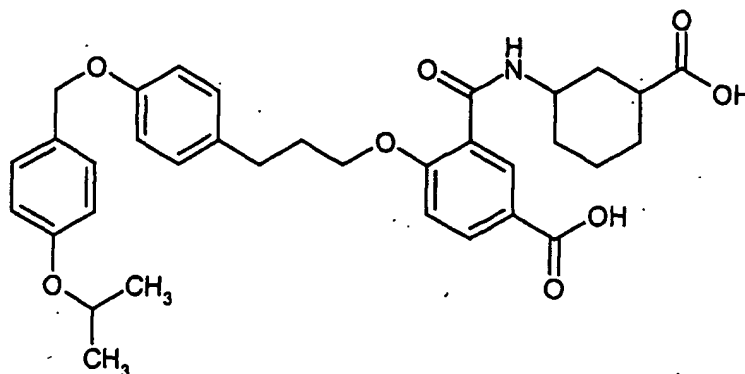
1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8.21 (d, 1H), 8.10 (d breit, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 6.91 (2 d, 4H), 4.95 (s, 2H), 4.60 (sep, 1H), 4.13 (pseudo-t, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.69 (pseudo-t, 3H), 2.07 (pseudo-quint., 3H), 1.82 (m, 2H), 1.68-1.47 (m, 6H), 1.24 (d, 6H).

20

MS (DCI, NH_3): $m/z = 618$ ($M+H^+$), 635 ($M+NH_4^+$).

Beispiel 33

3-{{{3-Carboxycyclohexyl}amino}carbonyl}-4-(3-{4-[(4-isopropoxybenzyl)oxy]-phenyl}propoxy)benzoesäure



5

Die Darstellung erfolgt analog Beispiel 23 aus 4-(3-{4-[(4-Isopropoxybenzyl)-oxy]phenyl}propoxy)-3-({[3-(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)-benzoesäure-methylester.

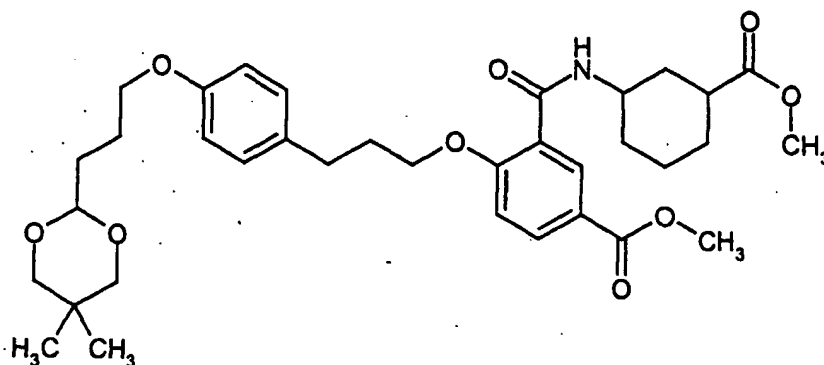
10 HPLC (Methode 2): R_f : 4.97 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 12.47 (s breit, 2H), 8.22 (d, 1H), 8.07 (d breit, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 6.91 (2 d, 4H), 4.96 (s, 2H), 4.59 (sep, 1H), 4.13 (pseudo-t, 3H), 2.71 (pseudo-t, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.08 (pseudo-quint., 2H), 1.91-1.47 (m, 8H), 1.25 (d, 6H).

15 MS (ESI): $m/z = 590$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel 34

4-(3-{4-[3-(5,5-Dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)propoxy]phenyl}propoxy)-3-({[3-(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-methylester



5

Eine Lösung von 130 mg 4-[3-(4-Hydroxyphenyl)propoxy]-3-({[3-(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-methylester und 85.9 mg 2-(3-Brompropyl)-5,5-dimethyl-1,3-dioxan in 1 ml wasserfreiem DMF wird mit 128.8 mg

10 Cäsiumcarbonat versetzt und 15 Stunden lang bei 100 °C gerührt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch komplett auf eine RP-HPLC-Anlage aufgebracht und mit einem Wasser/Acetonitril-Gradienten chromatographiert. Nach Einrotieren der Produktfraktionen werden 87.5 mg eines Feststoffs erhalten.

DC (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1): R_f : 0.37.

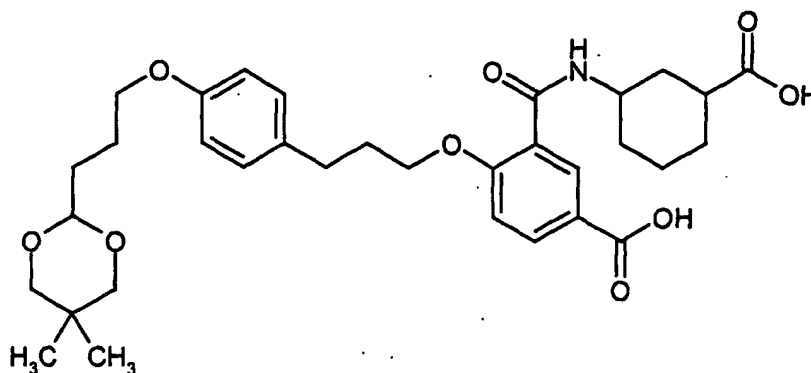
15 HPLC (Methode 2): R_t : 5.54 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 8.22 (d, 1H), 8.08 (d breit, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.11 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 4.48 (t, 1H), 4.14 (pseudo-t, 3H), 3.93 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.52 (d, 2H), 3.39 (d, 2H), 2.70 (m, 3H), 2.07 (quint, 2H), 1.84-1.72 (m, 4H), 1.68-1.50 (m, 8H), 1.09 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).

20 LC-MS (Methode 13): R_t : 4.3 min, m/z (ES+) = 626 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel 35

3-(((3-Carboxycyclohexyl)amino)carbonyl)-4-(3-{4-[3-(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)propoxy]phenyl}propoxy)benzoesäure-methylester



5

Eine Lösung von 70.0 mg 4-(3-{4-[3-(5,5-Dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)propoxy]-phenyl}propoxy)-3-({[3-(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-methylester in jeweils 1 ml Methanol, THF und 2-molarer Natronlauge wird 2 Stunden bei einer Temperatur von 60 °C gerührt. Anschliessend wird mit 1.1 ml 2-molarer Salzsäure versetzt und man lässt das Reaktionsgefäß 15 Stunden offen bei Raumtemperatur stehen. Es fällt ein Niederschlag aus, der abgesaugt und mit Wasser gewaschen wird. Sollte die Fällung nicht vollständig sein, so kann mit Ethylacetat extrahiert werden. Der organische Extrakt wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Es werden 53.3 mg eines Feststoffs erhalten.

15

HPLC (Methode 2): R_f : 4.86 min.

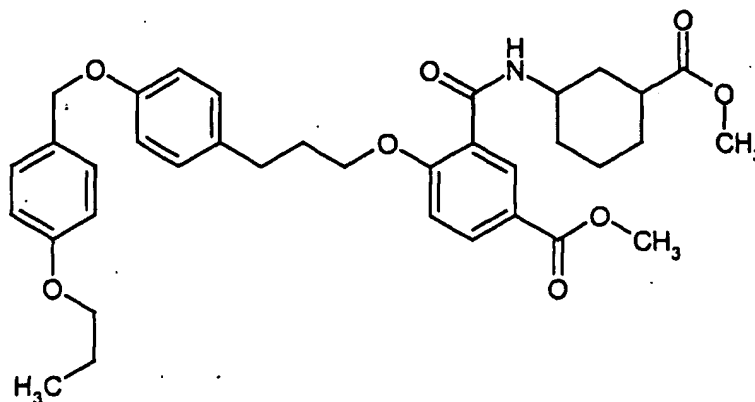
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 12.52 (s breit, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.09 (d breit, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 4.48 (t, 1H), 4.13 (pseudo-t, 3H), 3.92 (t, 2H), 3.52 (d, 2H), 3.39 (d, 2H), 2.73-2.60 (m, 3H), 2.07 (quint, 2H), 1.87-1.47 (m, 12H), 1.09 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).

20

LC-MS (Methode 14): R_f : 3.13 min, m/z (ES^+) = 598 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel 36

3-({[3-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)-4-(3-{4-[(4-propoxybenzyl)-oxy]phenyl}propoxy)benzoesäure-methylester



5

Analog dem unter Beispiel 34 beschriebenen Verfahren wird 3-({[3-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)-4-(3-{4-[(4-propoxybenzyl)oxy]phenyl}-propoxy)benzoesäure-methylester aus 4-[3-(4-Hydroxyphenyl)propoxy]-3-({[3-(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-methylester und 1-(Chlormethyl)-4-propoxybenzol hergestellt.

10

DC (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1): R_f : 0.39.

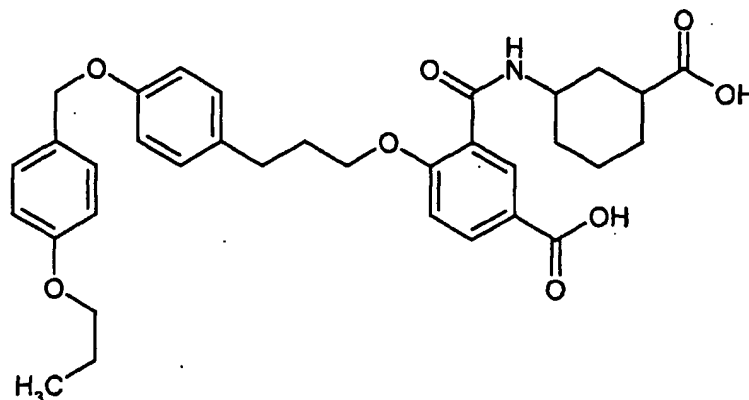
HPLC (Methode 2): R_t : 5.67 min.

MS (ESI): m/z = 618 ($M+H^+$), 640 ($M+Na^+$).

15

Beispiel 37

3-[[[(3-Carboxycyclohexyl)amino]carbonyl}-4-(3-{4-[(4-propoxybenzyl)oxy]-phenyl}propoxy)benzoessäure



5

Analog dem unter Beispiel 35 beschriebenen Verfahren wird 3-[[[(3-Carboxycyclohexyl)amino]carbonyl]-4-(3-{4-[(4-propoxybenzyl)oxy]phenyl}propoxy)-benzoesäure aus 3-({[3-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)-4-(3-{4-[(4-propoxybenzyl)oxy]phenyl}propoxy)benzoesäure-methylester hergestellt.

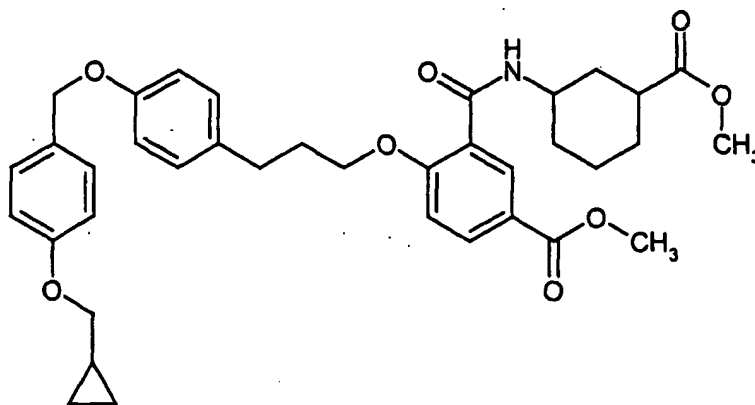
HPLC (Methode 2): R_f: 5.05 min.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12.52 (s breit, 2H), 8.20 (d, 1H), 8.09 (d breit, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.12 (pseudo-t, 3H), 3.91 (t, 2H), 2.73-2.58 (m, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.87-1.48 (m, 10H), 0.97 (t, 3H).

MS (ESI): m/z = 588 ($M-H^+$).

Beispiel 38

4-[3-(4-{[4-(Cyclopropylmethoxy)benzyl]oxy}phenyl)propoxy]-3-({[3-(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-methylester



5

Analog dem unter Beispiel 34 beschriebenen Verfahren wird 4-[3-(4-{[4-(Cyclopropylmethoxy)benzyl]oxy}phenyl)propoxy]-3-({[3-(methoxycarbonyl)-cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-methylester aus 4-[3-(4-Hydroxyphenyl)-propoxy]-3-({[3-(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-methylester und 1-(Chlormethyl)-4-(cyclopropylmethoxy)benzol hergestellt.

10

DC (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1): R_f : 0.35.

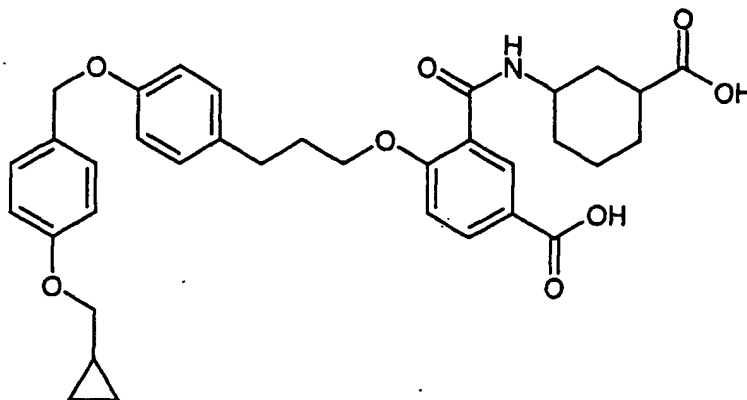
HPLC (Methode 2): R_t : 5.58 min.

MS (ESI): m/z = 630 ($M+H^+$), 652 ($M+Na^+$).

15

Beispiel 39

3-[[[3-Carboxycyclohexyl)amino]carbonyl]-4-[3-(4-{[4-(cyclopropylmethoxy)-benzyl]oxy}phenyl)propoxy]benzoesäure



5

Analog dem unter Beispiel 35 beschriebenen Verfahren wird 3-[[[3-Carboxycyclohexyl)amino]carbonyl]-4-[3-(4-{[4-(cyclopropylmethoxy)-benzyl]oxy}phenyl)propoxy]benzoesäure aus 4-[3-(4-{[4-(Cyclopropylmethoxy)benzyl]oxy}phenyl)propoxy]-3-([3-(methoxycarbonyl)cyclohexyl)amino]carbonyl)benzoesäure-methylester hergestellt.

10

HPLC (Methode 2): R_f : 4.99 min.

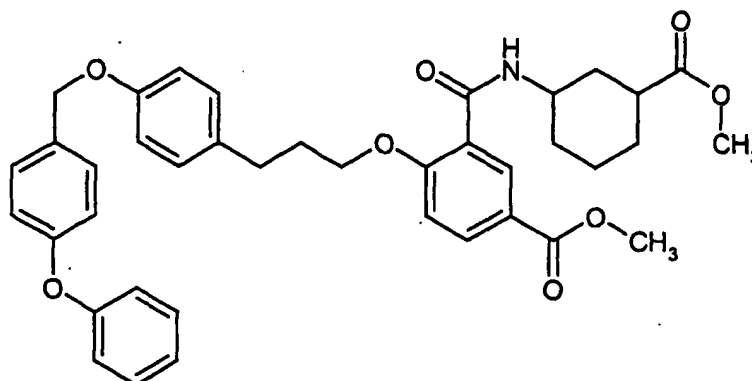
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 12.52 (s breit, 2H), 8.20 (d, 1H), 8.08 (d breit, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 6.91 (2 d, 4H), 4.95 (s, 2H), 4.12 (pseudo-t, 3H), 3.80 (d, 2H), 2.73-2.57 (m, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.87-1.46 (m, 8H), 1.30-1.13 (m, 2H), 0.57 (m, 2H), 0.32 (m, 2H).

15

MS (ESI): m/z = 600 (M-H^+).

Beispiel 40

3-({[3-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)-4-(3-{4-[(4-phenoxybenzyl)-oxy]phenyl}propoxy)benzoesäure-methylester



5

Analog dem unter Beispiel 34 beschriebenen Verfahren wird 3-({[3-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)-4-(3-{4-[(4-phenoxybenzyl)-oxy]phenyl}propoxy)benzoesäure-methylester aus 4-[3-(4-Hydroxyphenyl)propoxy]-
 10 3-({[3-(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-methylester und 1-(Chlormethyl)-4-phenoxybenzol hergestellt.

DC (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1): R_f : 0.36.

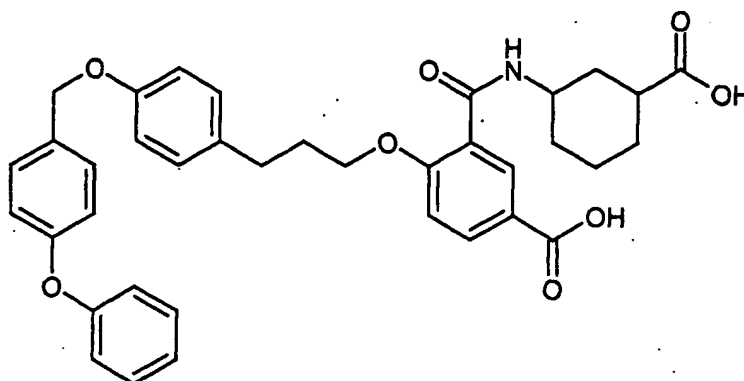
HPLC (Methode 2): R_t : 5.86 min.

MS (ESI): m/z = 652 ($M+H^+$), 674 ($M+Na^+$).

15

Beispiel 41

3-{{{3-Carboxycyclohexyl}amino}carbonyl}-4-(3-{4-[(4-phenoxybenzyl)oxy]-phenyl}propoxy)benzoesäure



5

Analog dem unter Beispiel 35 beschriebenen Verfahren wird 3-{{{3-Carboxycyclohexyl}amino}carbonyl}-4-(3-{4-[(4-phenoxybenzyl)oxy]phenyl}-propoxy)benzoesäure aus 3-{{{3-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl}amino}carbonyl}-4-(3-{4-[(4-phenoxybenzyl)oxy]phenyl}propoxy)benzoesäure-methylester hergestellt.

10

HPLC (Methode 2): R_t : 5.19 min.

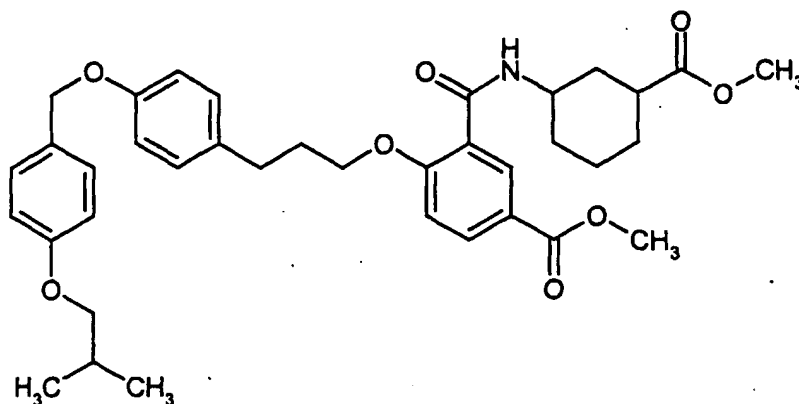
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 12.45 (s breit, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.04 (d breit, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.21-6.88 (m, 11H), 5.05 (s, 2H), 4.13 (pseudo-t, 3H), 2.07 (t, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.90-1.47 (m, 8H).

15

LC-MS (Methode 8): R_t : 3.62 min, m/z (ES+) = 624 ($M+H^+$).

Beispiel 42

4-(3-{4-[(4-Isobutoxybenzyl)oxy]phenyl}propoxy)-3-({[3-(methoxycarbonyl)-cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-methylester



5

Analog dem unter Beispiel 34 beschriebenen Verfahren wird 4-(3-{4-[(4-Isobutoxybenzyl)oxy]phenyl}propoxy)-3-({[3-(methoxycarbonyl)cyclohexyl]-amino}carbonyl)benzoesäure-methylester aus 4-[3-(4-Hydroxyphenyl)propoxy]-3-({[3-(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-methylester und 1-(Chlormethyl)-4-isobutoxybenzol hergestellt.

10

DC (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1): R_f 0.37.

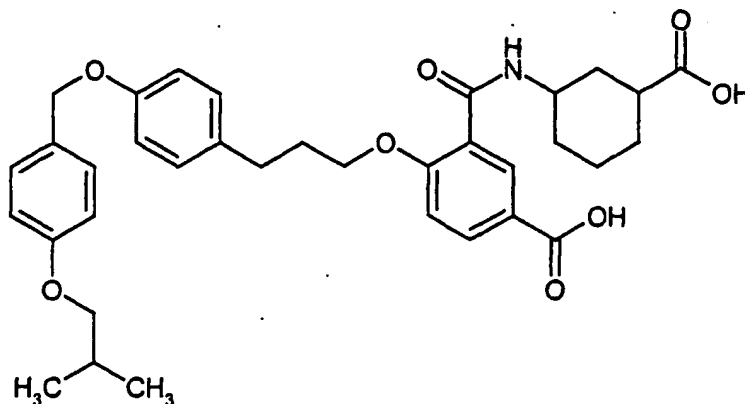
HPLC (Methode 2): R_t 5.91 min.

MS (ESI): m/z = 632 ($M+H^+$), 654 ($M+Na^+$).

15

Beispiel 43

3-{{{3-Carboxycyclohexyl}amino}carbonyl}-4-(3-{4-[(4-isobutoxybenzyl)-oxy]phenyl}propoxy)benzoesäure



5

Analog dem unter Beispiel 35 beschriebenen Verfahren wird 3-{{{3-Carboxycyclohexyl}amino}carbonyl}-4-(3-{4-[(4-isobutoxybenzyl)oxy]phenyl}propoxy)-benzoesäure aus 4-(3-{4-[(4-Isobutoxybenzyl)oxy]phenyl}propoxy)-3-({[3-(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-methylester hergestellt.

10

HPLC (Methode 2): R_t : 5.26 min.

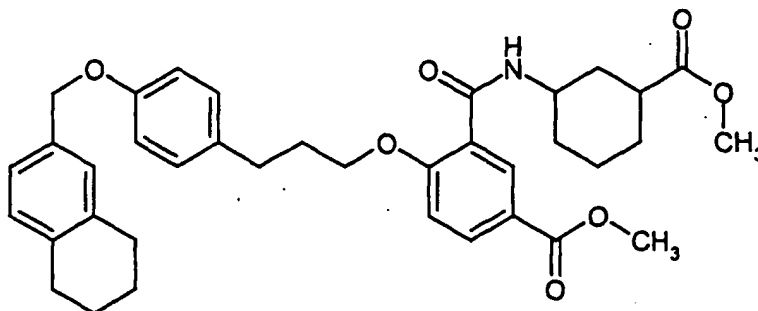
15

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 12.51 (s breit, 2H), 8.20 (d, 1H), 8.08 (d breit, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.12 (pseudo-t, 3H), 3.73 (d, 2H), 2.73-2.58 (m, 3H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.86-1.68 (m, 3H), 1.63-1.47 (m, 5H), 0.97 (d, 6H).

LC-MS (Methode 8): R_t : 3.66 min, m/z (ES^+) = 604 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel 44

3-({[3-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)-4-{3-[4-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ylmethoxy)phenyl]propoxy}benzoesäure-methylester



5

Analog dem unter Beispiel 34 beschriebenen Verfahren wird 3-({[3-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)-4-{3-[4-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ylmethoxy)phenyl]propoxy}benzoesäure-methylester aus 4-[3-(4-Hydroxyphenyl)propoxy]-3-({[3-(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)-benzoesäure-methylester und 6-(Chlormethyl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin hergestellt.

10

DC (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1): R_f : 0.47.

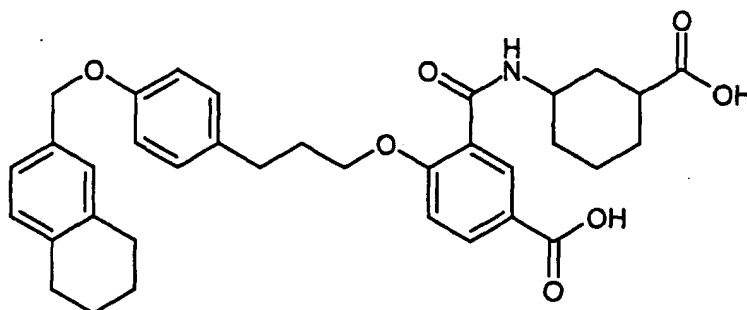
HPLC (Methode 2): R_t : 5.97 min.

15

MS (ESI): m/z = 614 ($M+H^+$), 636 ($M+Na^+$).

Beispiel 45

3-[[[3-Carboxycyclohexyl)amino]carbonyl]-4-{3-[4-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ylmethoxy)phenyl]propoxy}benzoesäure



5

Analog dem unter Beispiel 35 beschriebenen Verfahren wird 3-[[[3-Carboxycyclohexyl)amino]carbonyl]-4-{3-[4-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ylmethoxy)phenyl]propoxy}benzoesäure aus 3-[[[3-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl)-amino]carbonyl]-4-{3-[4-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalin-2-ylmethoxy)phenyl]-propoxy}benzoesäure-methylester hergestellt.

10

HPLC (Methode 2): R_t : 5.26 min.

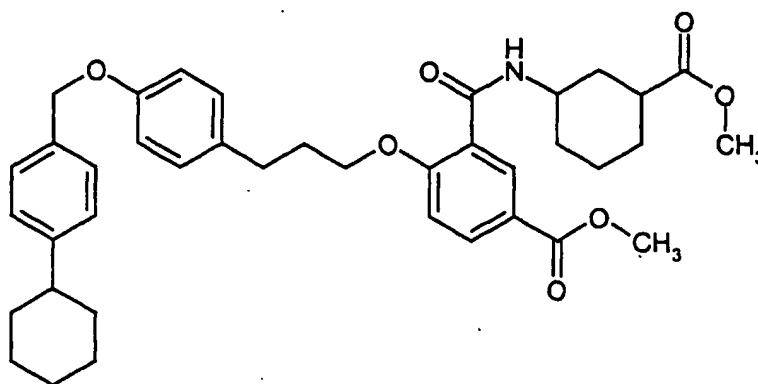
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 12.51 (s breit, 2H), 8.19 (d, 1H), 8.08 (d breit, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.22-6.88 (m, 8H), 4.97 (pseudo-d, 2H), 4.12 (pseudo-t, 3H), 2.72 (m, 7H), 2.08 (m, 2H), 1.87-1.48 (m, 12H).

15

LC-MS (Methode 8): R_t : 3.65 min, m/z (ES+) = 584 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel 46

4-(3-{4-[(4-Cyclohexylbenzyl)oxy]phenyl}propoxy)-3-({[3-(methoxycarbonyl)-cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-methylester



5

Analog dem unter Beispiel 34 beschriebenen Verfahren wird 4-(3-{4-[(4-Cyclohexylbenzyl)oxy]phenyl}propoxy)-3-({[3-(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-methylester aus 4-[3-(4-Hydroxyphenyl)propoxy]-3-({[3-(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-methylester und 1-(Chlormethyl)-4-cyclohexylbenzol hergestellt.

10

DC (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1): R_f : 0.47.

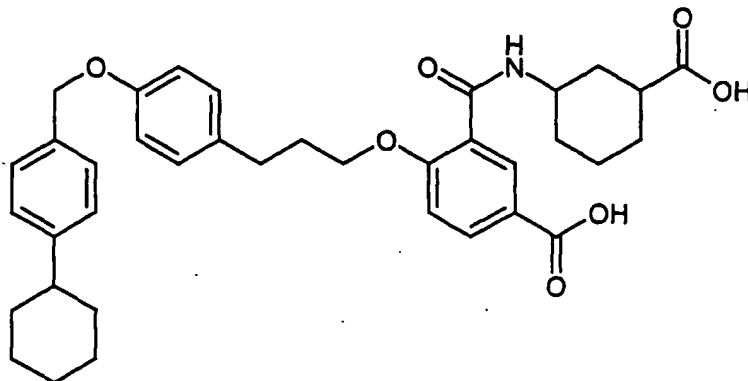
HPLC (Methode 2): R_t : 6.49 min.

LC-MS (Methode 13): R_t : 4.9 min, m/z (ES⁺) = 642 (M+H⁺).

15

Beispiel 47

3-{{{3-Carboxycyclohexyl}amino}carbonyl}-4-(3-{4-[(4-cyclohexylbenzyl)oxy]-phenyl}propoxy)benzoesäure



5

Analog dem unter Beispiel 35 beschriebenen Verfahren wird 3-{{{3-Carboxycyclohexyl}amino}carbonyl}-4-(3-{4-[(4-cyclohexylbenzyl)oxy]phenyl}-propoxy)benzoesäure aus 4-(3-{4-[(4-Cyclohexylbenzyl)oxy]phenyl}propoxy)-3-
 10 (([3-(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino)carbonyl)benzoesäure-methylester hergestellt.

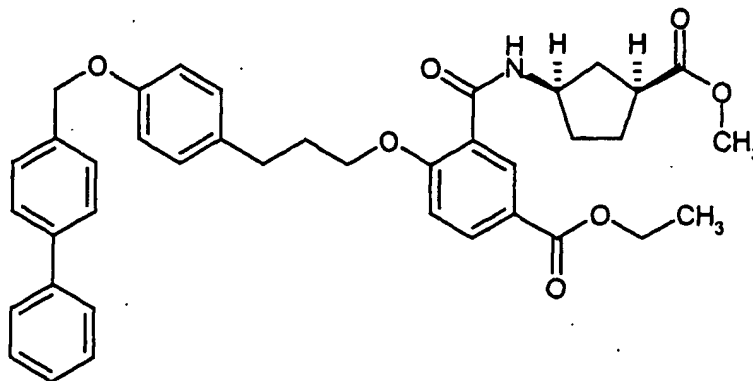
HPLC (Methode 2): R_t : 5.66 min.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 12.51 (s breit, 2H), 8.19 (d, 1H), 8.08 (d
 15 breit, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.23-7.11 (m, 5H), 6.91 (d, 2H), 5.01 (s, 2H),
 4.12 (pseudo-t, 3H), 2.73-2.56 (m, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.87-1.14 (m, 19H).

LC-MS (Methode 14): R_t : 3.57 min, m/z (ES+) = 614 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel 48

4-{3-[4-(Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]propoxy}-3-({[(1R,3S)-3-(methoxycarbonyl)cyclopentyl]amino}carbonyl)benzoesäure-ethylester



5

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 5 aus 2-{3-[4-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)-phenyl]propoxy}-5-(ethoxycarbonyl)benzoesäure und (1S,3R)-3-Aminocyclopentan-carbonsäure-methylester – Hydrochlorid.

10 HLPC (Methode 2): R_t : 6.02 min.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 8.23 (d breit, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.69-7.65 (m, 4H), 7.53-7.43 (m, 4H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.14 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.30 (quart., 2H), 4.14 (t, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.88 (quint., 1H), 2.71 (pseudo-t, 2H), 2.32-2.22 (m, 1H), 2.08 (quint., 2H), 1.99-1.82 (m, 3H), 1.78-1.57 (m, 2H), 1.31 (t, 3H).

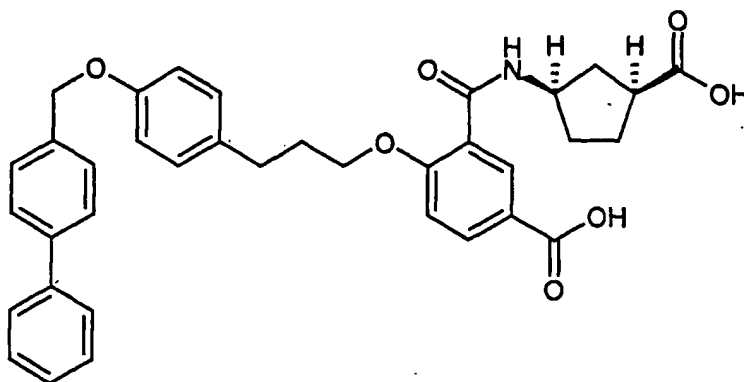
15

MS (ESI $^+$): m/z = 636 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel 49

4-{3-[4-(Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]propoxy}-3-({[(1R,3S)-3-carboxycyclopentyl]amino}carbonyl)benzoesäure

5



Die Darstellung erfolgt analog Beispiel 23 aus 4-{3-[4-(Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]propoxy}-3-({[(1R,3S)-3-(methoxycarbonyl)cyclopentyl]amino}-carbonyl)benzoesäure-ethylester.

10

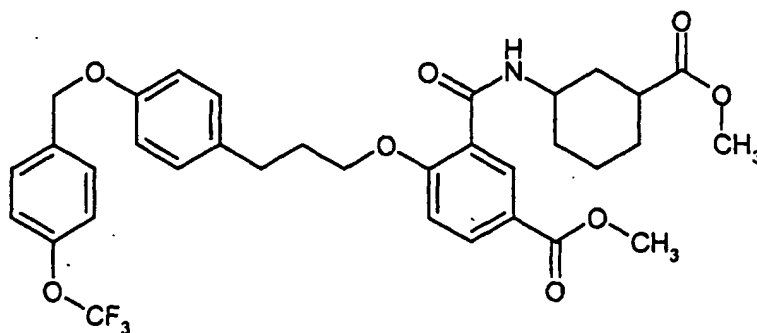
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 11 (s breit), 8.23 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.70-7.65 (m, 4H), 7.53-7.33 (m, 5H), 7.18-7.13 (m, 3H), 6.94 (d, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.22 (t, 2H), 2.78 (quint., 1H), 2.70 (t, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.08 (quint., 2H), 1.99-1.82 (m, 3H), 1.73 (m, 1H), 1.59 (m, 1H).

15

LC-MS (Methode 8): R_t: 3.56 min, m/z (ES⁺) = 594 (M+H⁺).

Beispiel 50

3-([3-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino)carbonyl)-4-[3-(4-{4-(trifluoromethoxy)benzyl]oxy}phenyl)propoxy]benzoesäure-methylester



5

Analog dem unter Beispiel 34 beschriebenen Verfahren wird 3-([3-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino)carbonyl)-4-[3-(4-{4-(trifluormethoxy)benzyl]oxy}phenyl)propoxy]benzoesäure-methylester aus 4-[3-(4-Hydroxyphenyl)propoxy]-3-([3-(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino)carbonyl)benzoesäure-methylester und 1-(Chlormethyl)-4-trifluormethoxybenzol hergestellt.

10

DC (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1): R_f : 0.36.

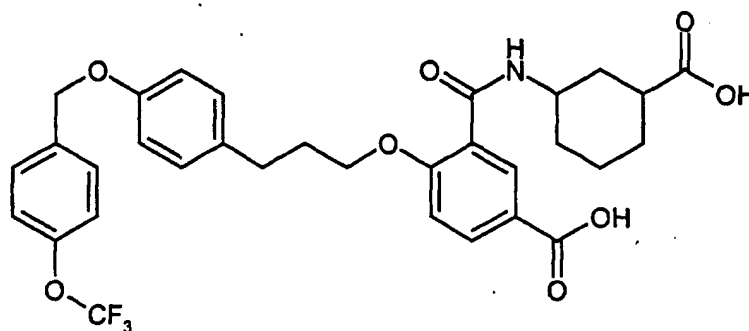
HPLC (Methode 2): R_t : 6.62 min.

MS (ESI): m/z = 644 ($M+H^+$).

15

Beispiel 51

3-{{{3-Carboxycyclohexyl}amino}carbonyl}-4-[3-(4-{{4-(trifluormethoxy)benzyl}oxy}phenyl)propoxy]benzoesäure



5

Analog dem unter Beispiel 35 beschriebenen Verfahren wird 3-{{{3-Carboxycyclohexyl}amino}carbonyl}-4-[3-(4-{{4-(trifluormethoxy)benzyl}oxy}phenyl)propoxy]benzoesäure aus 3-{{{3-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl}amino}carbonyl}-4-[3-(4-{{4-(trifluormethoxy)benzyl}oxy}phenyl)propoxy]benzoesäure-methylester hergestellt.

10

HPLC (Methode 2): R_t : 5.04 min.

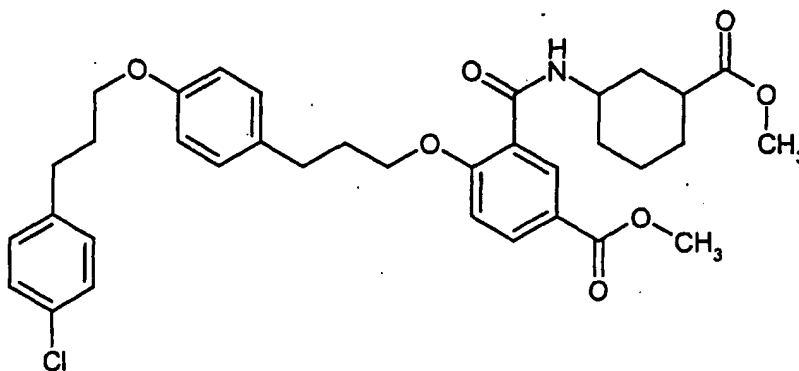
15

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 12.37 (s breit, 2H), 8.19 (d, 1H), 8.08 (d breit, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.12 (pseudo-t, 3H), 2.74-2.56 (m, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.87-1.43 (m, 8H).

MS (ESI): m/z = 614 (M-H^+).

Beispiel 52

4-(3-{4-[3-(4-Chlorphenyl)propoxy]phenyl}propoxy)-3-({[3-(methoxycarbonyl)-cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-methylester



5

Analog dem unter Beispiel 34 beschriebenen Verfahren wird 4-(3-{4-[3-(4-Chlorphenyl)propoxy]phenyl}propoxy)-3-({[3-(methoxycarbonyl)cyclohexyl]-amino}carbonyl)benzoesäure-methylester aus 4-[3-(4-Hydroxyphenyl)propoxy]-3-
10 ({[3-(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-methylester und 1-(3-Brompropyl)-4-chlorbenzol hergestellt.

DC (Cyclohexan/Ethylacetat 1:1): R_f : 0.44.

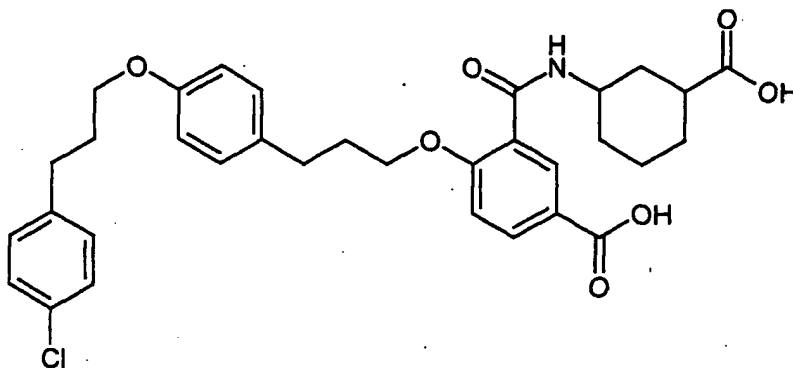
HPLC (Methode 2): R_t : 5.90 min.

LC-MS (Methode 13): R_t : 4.5 min, m/z (ES⁺) = 622 und 623 ($M+H^+$).

15

Beispiel 53

3-{{{3-Carboxycyclohexyl}amino}carbonyl}-4-(3-{4-[3-(4-chlorphenyl)propoxy]phenyl}propoxy)benzoesäure



5

Analog dem unter Beispiel 35 beschriebenen Verfahren wird 3-{{{3-Carboxycyclohexyl}amino}carbonyl}-4-(3-{4-[3-(4-chlorphenyl)propoxy]phenyl}propoxy)benzoesäure aus 4-(3-{4-[3-(4-Chlorphenyl)propoxy]phenyl}propoxy)-3-({[3-(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-methylester hergestellt.

10

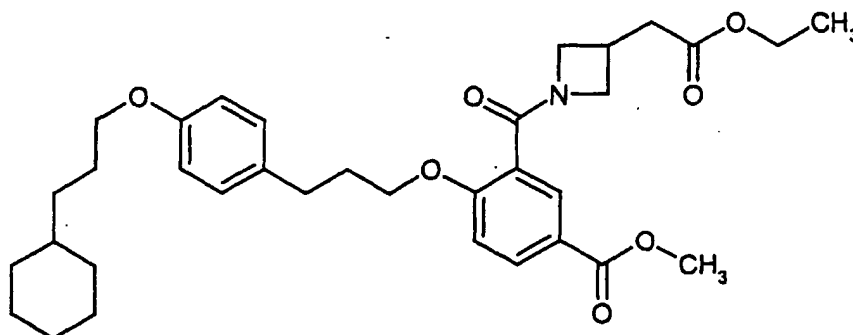
HPLC (Methode 2): R_t : 5.21 min.

LC-MS (Methode 14): R_t : 3.37 min, m/z (ES⁺) = 594 und 596 (M+H⁺).

Beispiel 54

4-{3-[4-(3-Cyclohexylpropoxy)phenyl]propoxy}-3-{{[3-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-azetidin-1-yl]carbonyl}benzoesäure-methylester

15



Die Herstellung erfolgt analog dem in Beispiel 22 beschriebenen Verfahren aus 3-
 {[3-(2-Ethoxy-2-oxoethyl)azetidin-1-yl]carbonyl}-4-hydroxybenzoesäuremethylester
 und 1-(3-Brompropyl)-4-(3-cyclohexylpropoxy)benzol.

HPLC (Methode 5): R_t : 5.83 min.

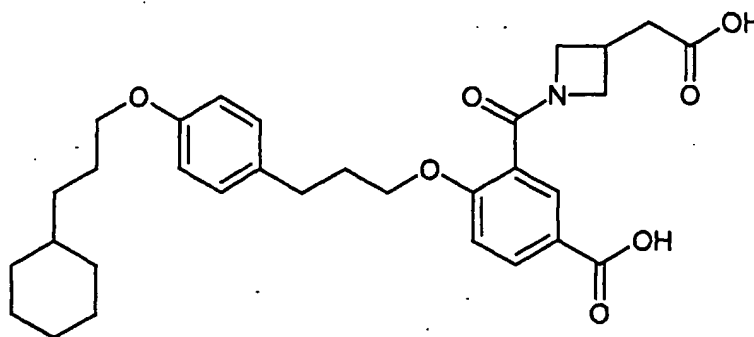
5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 7.97 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.20-7.09 (m, 3H), 6.83 (d, 2H), 4.19-3.94 (m, 6H), 3.94-3.86 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.63-3.54 (m, 1H), 2.95-2.82 (m, 1H), 2.74-2.62 (m, 4H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.75-1.55 (m, 7H), 1.33-1.08 (m, 9H), 0.96-0.78 (m, 2H).

MS (ESI⁺): m/z = 580 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10

Beispiel 55

3- $\{[3-(\text{Carboxymethyl})\text{azetidin-1-yl}] \text{carbonyl}\}$ -4- $\{3-[4-(3\text{-cyclohexylpropoxy})\text{-phenyl}]\text{-propoxy}\}$ benzoesäure



15

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 11 aus 4- $\{3-[4-(3\text{-Cyclohexylpropoxy})\text{-phenyl}]\text{-propoxy}\}$ -3- $\{[3-(2\text{-ethoxy-2-oxoethyl})\text{azetidin-1-yl}] \text{carbonyl}\}$ benzoesäuremethylester.

20 HPLC (Methode 5): R_t : 5.05 min.

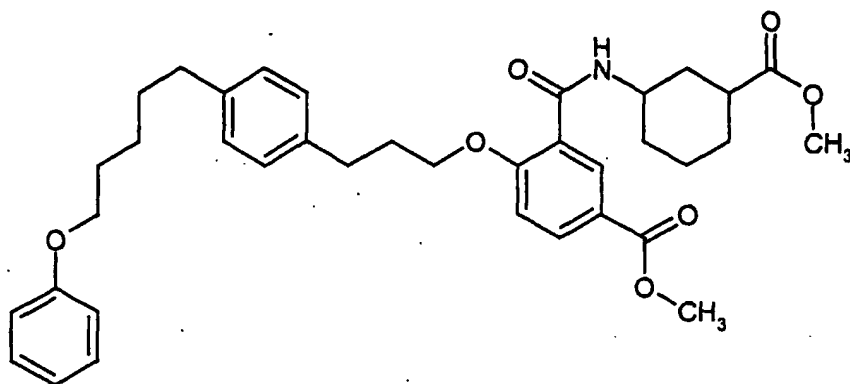
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 12.48 (s, breit, 2H), 7.94 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.13 (pseudo-d, 3H), 6.82 (d, 2H), 4.19-4.04 (m, 3H), 3.98 (t, 1H), 3.89 (t, 2H), 3.70 (q, 1H), 3.57 (q, 1H), 2.93-2.77 (m, 1H), 2.75-2.54 (m, 4H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.76-1.55 (m, 7H), 1.35-1.04 (m, 6H), 0.97-0.79 (m, 2H).

25 MS (ESI⁺): m/z = 538 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel 56

3-({[3-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)-4-{3-[4-(5-phenoxy-pentyl)-phenyl]propoxy}benzoesäure-methylester

5



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 22 aus dem (+)-B-Enantiomer von 4-Hydroxy-3-({[3(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-methylester (siehe Beispiel IX, Methode 2) und 1-(3-Iodpropyl)-4-(5-phenoxy-pentyl)benzol.

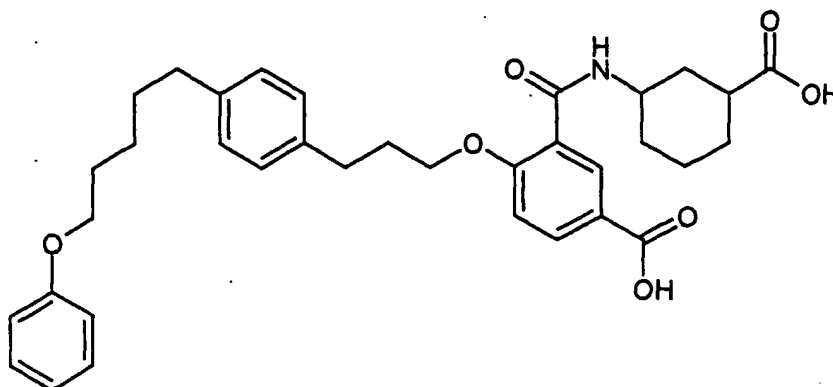
HPLC (Methode 5): R_t : 5.57 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 8.87 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.14-7.06 (m, 4H), 6.98-6.84 (m, 4H), 4.43-4.34 (m, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.81 (t, 2H), 2.65-2.54 (m, 3H), 2.30-2.19 (m, 2H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.87-1.62 (m, 9H), 1.56-1.47 (m, 3H).

LC-MS (Methode 9): R_t : 3.19 min, m/z (EI+) = 615.

Beispiel 57

3-{{{3-Carboxycyclohexyl}amino}carbonyl}-4-{3-[4-(5-phenoxypropyl)phenyl]propoxy}-benzoesäure



5

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 11 aus 3-({[3-(Methoxycarbonyl)-cyclohexyl]amino}-carbonyl)-4-{3-[4-(5-phenoxypropyl)phenyl]propoxy}-benzoesäure-methylester.

10 HPLC (Methode 5): R_t : 4.94 min.

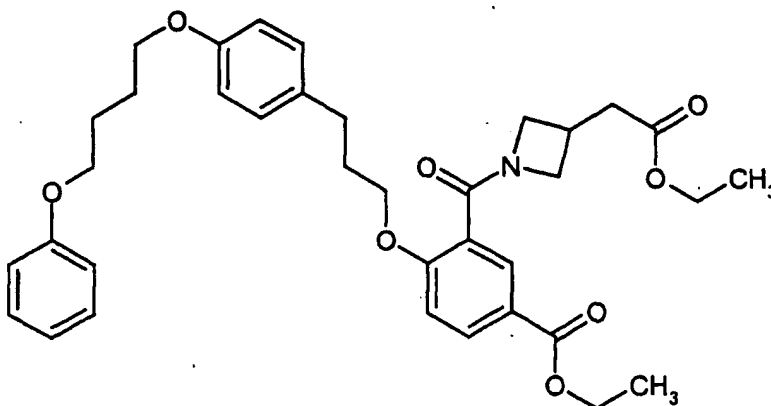
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 8.92 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.12-7.08 (m, 4H), 6.98-6.85 (m, 4H), 4.48-4.34 (m, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.94 (t, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.72-2.56 (m, 3H), 2.30-1.23 (m, 18H).

LC-MS (Methode 9): R_t : 2.75 min, m/z (EI+) = 587.

15

Beispiel 58

3-{{3-(2-Ethoxy-2-oxoethyl)azetidin-1-yl}carbonyl}-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)-phenyl]-propoxy}benzoesäure-ethylester



5

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel IX, Methode 3, aus 3-(2-Ethoxy-2-oxoethyl)-azetidiniumchlorid und 5-(Ethoxycarbonyl)-2-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]-propoxy}benzoesäure.

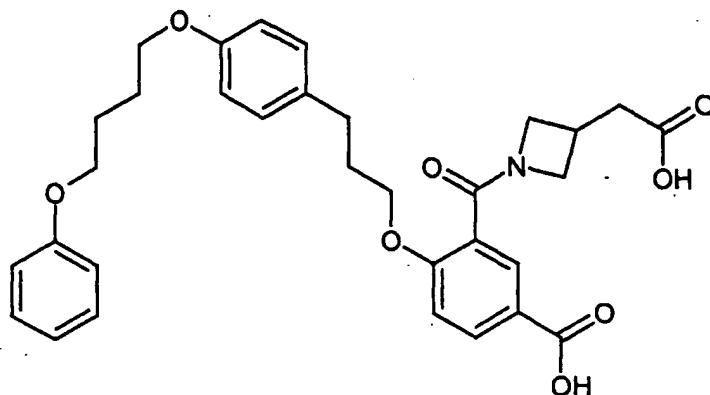
10 HPLC (Methode 5): R_t : 5.19 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 8.07-8.00 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.96-6.81 (m, 6H), 4.40-4.30 (m, 4H), 4.17-3.98 (m, 8H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.05-2.93 (m, 1H), 2.79-2.70 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.17-2.07 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 4H), 1.37 (t, 3H), 1.22 (t, 3H).

15 MS (ESI $^+$): m/z = 618 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel 59

3-{{[3-(Carboxymethyl)azetidin-1-yl]carbonyl}-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]-propoxy}}benzoesäure



5

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 11 aus 3-{{[3-(2-Ethoxy-2-oxoethyl)azetidin-1-yl]carbonyl}-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]-propoxy}}benzoesäureethylester.

HPLC (Methode 5): R_t : 4.39 min.

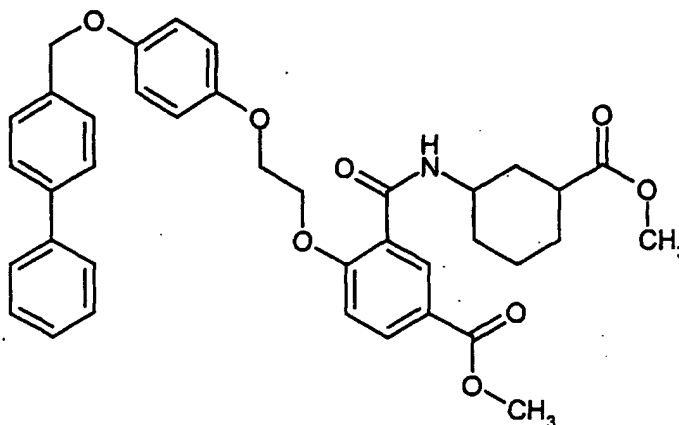
10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 12.48 (s, breit, 2H), 7.94 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.14 (pseudo-d, 3H), 6.95-6.82 (m, 5H), 4.18-3.95 (m, 8H), 3.69 (dd, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 2.92-2.80 (m, 1H), 2.69 (t, 2H), 2.61-2.55 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.89-1.81 (m, 4H).

LC-MS (Methode 6): R_t : 2.32 min, m/z (EI+) = 561.

15

Beispiel 60

4-{2-[4-(Biphenyl-4-ylmethoxy)phenoxy]ethoxy}-3-({[3-(methoxycarbonyl)-cyclohexyl]-amino}carbonyl)benzoesäure-methylester



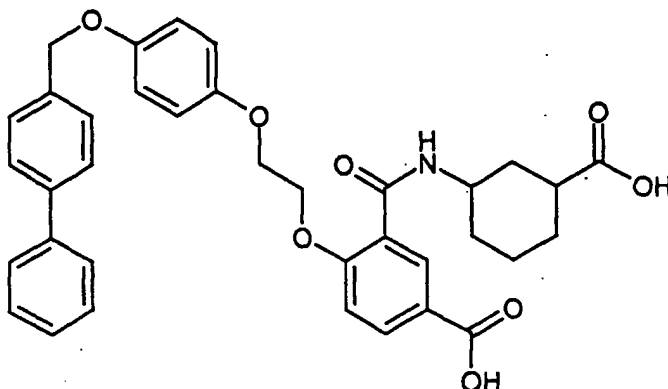
- 5 Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 22 aus dem (+)-B-Enantiomer von 4-Hydroxy-3-({[3(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-methylester (siehe Beispiel IX, Methode 2) und 4-{{[4-(2-Bromethoxy)phenoxy]-methyl}biphenyl.

HPLC (Methode 5): R_t : 5.22 min.

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 8.90 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.65-7.34 (m, 8H), 7.08-6.82 (m, 6H), 5.06 (s, 2H), 4.53-4.45 (m, 2H), 4.42-4.32 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.52-2.38 (m, 1H), 1.84 (t, 2H), 1.76-1.24 (m, 6H).
MS (ESI $^+$): m/z = 638 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel 61

4-{2-[4-(Biphenyl-4-ylmethoxy)phenoxy]ethoxy}-3-[[3-(3-carboxycyclohexyl)amino]-carbonyl]benzoesäure



5

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 11 aus 4-{2-[4-(Biphenyl-4-ylmethoxy)-phenoxy]-ethoxy}-3-([3-(methoxycarbonyl)cyclohexyl]-amino)carbonyl)-benzoesäure-methylester.

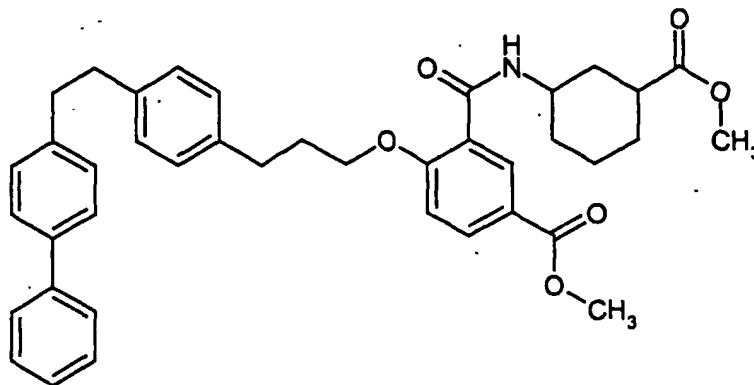
10 HPLC (Methode 5): R_t : 4.66 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 8.39 (d, 1H), 8.06-7.99 (m, 2H), 7.69-7.65 (m, 4H), 7.54-7.44 (m, 4H), 7.39-7.27 (m, 2H), 7.00-6.90 (m, 4H), 5.10 (s, 2H), 4.55-4.49 (m, 2H), 4.37-4.33 (m, 2H), 4.14-4.04 (m, 1H), 2.47-2.38 (m, 1H), 1.80-1.22 (m, 8H).

15 LC-MS (Methode 9): R_t : 2.53 min, m/z (EI+) = 609.

Beispiel 62

4-{3-[4-(2-Biphenyl-4-ylethyl)phenyl]propoxy}-3-({[3-(methoxycarbonyl)-cyclohexyl]-amino}carbonyl)benzoesäure-methylester



5

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 22 aus dem (+)-B-Enantiomer von 4-Hydroxy-3-({[3(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-methylester (siehe Beispiel IX, Methode 2) und 4-{2-[4-(3-Iodpropyl)phenyl]-ethyl}biphenyl.

10

HPLC (Methode 5): R_t : 5.64 min.

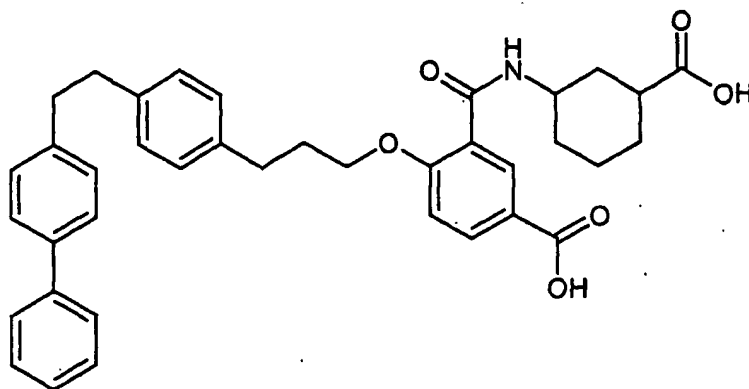
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 8.87 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 3H), 7.36-7.22 (m, 2H), 7.18-7.08 (m, 4H), 6.96 (d, 1H), 4.44-4.30 (m, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.83 (t, 2H), 2.69-2.55 (m, 1H), 2.31-2.19 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.81-1.62 (m, 5H), 1.40-1.22 (m, 5H).

15

LC-MS (Methode 9): R_t : 3.24 min, m/z (EI+) = 633.

Beispiel 63

4-{3-[4-(2-Biphenyl-4-ylethyl)phenyl]propoxy}-3-[[3-(3-carboxycyclohexyl)amino]-carbonyl]benzoesäure



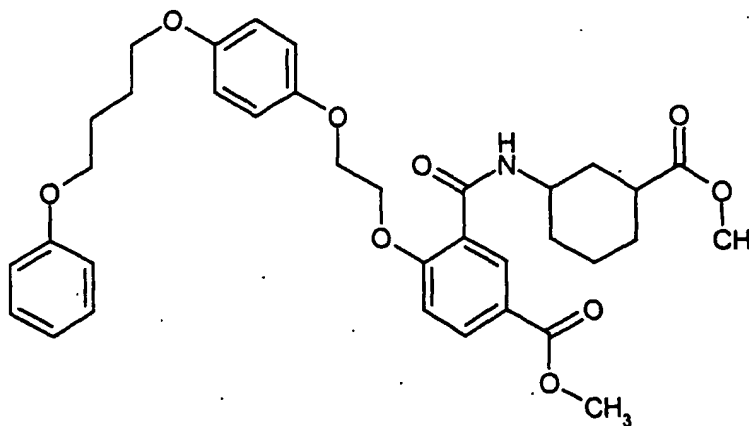
Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 11 aus 4-{3-[4-(2-Biphenyl-4-ylethyl)-phenyl]-propoxy}-3-([3-(methoxycarbonyl)cyclohexyl]-amino)carbonyl)-benzoesäure-methylester.

HPLC (Methode 5): R_t : 5.03 min.

LC-MS (Methode 9): R_t : 2.82 min, m/z (EI+) = 605.

Beispiel 64

3-([3-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino)carbonyl)-4-{2-[4-(4-phenoxybutoxy)-phenoxy]ethoxy}benzoesäure-methylester



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 22 aus dem (+)-B-Enantiomer von 4-Hydroxy-3-({[3(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäuremethylester (siehe Beispiel IX, Methode 2) und 1-(2-Bromethoxy)-4-(4-phenoxybutoxy)benzol.

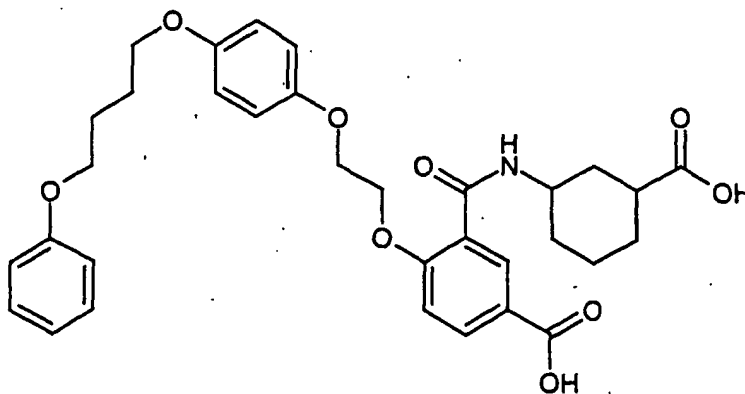
HPLC (Methode 5): R_t : 5.11 min.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 8.90 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.33-7.22 (m, 2H), 7.07-6.81 (m, 8H), 4.55-4.46 (m, 2H), 4.42-4.32 (m, 2H), 4.07-3.95 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.53-2.36 (m, 1H), 2.04-1.78 (m, 6H), 1.70-1.25 (m, 7H).

MS (ESI $^+$): m/z = 620 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel 65

3-{{[3-Carboxycyclohexyl]amino}carbonyl}-4-{2-[4-(4-phenoxybutoxy)phenoxy]ethoxy}benzoesäure



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 11 aus 3-({[3-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}-carbonyl)-4-{2-[4-(4-phenoxybutoxy)phenoxy]ethoxy}benzoesäure-methylester.

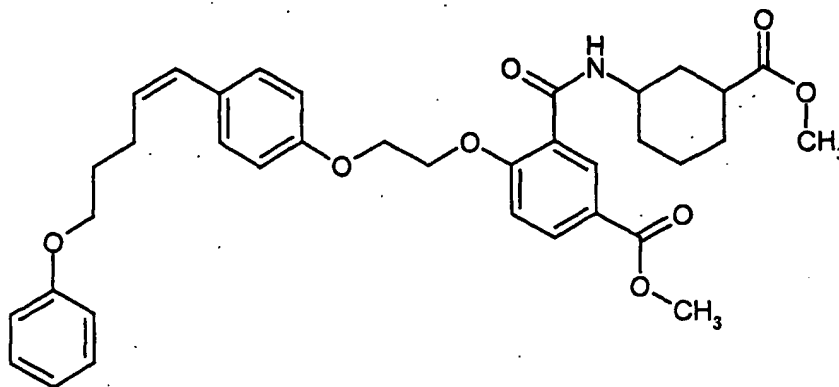
HPLC (Methode 5): R_t : 4.52 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ/ppm): 12.45 (s, breit, 2H); 7.39 (d, 1H), 8.07-7.98 (m, 2H), 7.34-7.22 (m, 3H), 6.95-6.83 (m, 7H), 4.56-4.49 (m, 2H), 4.37-4.32 (m, 2H), 4.15-3.93 (m, 5H), 2.48-2.39 (m, 1H), 1.89-1.22 (m, 12H).

LC-MS (Methode 9): R_t : 2.42 min, m/z (EI+) = 591.

Beispiel 66

3-({[3-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)-4-(2-{4-[(1Z)-5-phenoxy-pent-1-en-1-yl]phenoxy}ethoxy)benzoesäure-methylester



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 22 aus dem (+)-B-Enantiomer von 4-Hydroxy-3-({[3(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-methylester (siehe Beispiel IX, Methode 2) und 1-(2-Iodethoxy)-4-[(1Z)-5-phenoxy-pent-1-en-1-yl]benzol.

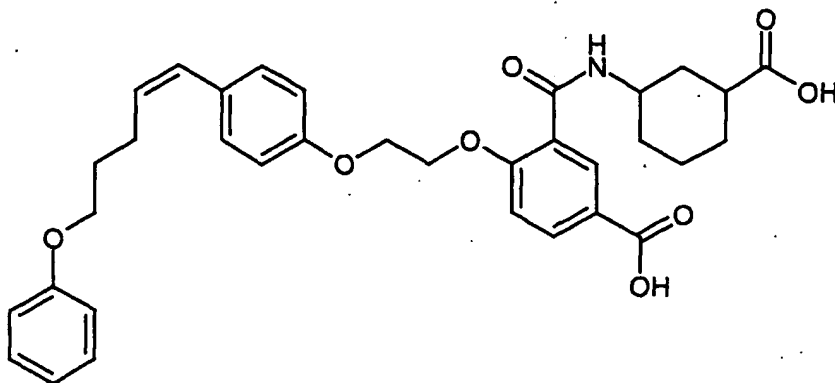
HPLC (Methode 5): R_t : 5.33 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 8.90 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.29-7.21 (m, 4H), 7.04 (d, 1H), 6.94-6.83 (m, 5H), 6.39 (d, 1H), 5.64 (dt, 1H), 4.56-4.50 (m, 2H), 4.44-4.30 (m, 2H), 4.39-4.30 (m, 1H), 3.99 (t, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.54-2.32 (m, 3H), 2.10-1.7 (m, 5H), 1.48-1.23 (m, 5H).

5 LC-MS (Methode 14): R_t : 3.63 min, m/z (EI+) = 615.

Beispiel 67

3-({[(3-Carboxycyclohexyl)amino]carbonyl}-4-(2-{4-[(1Z)-5-phenoxy-pent-1-en-1-yl]-phenoxy}ethoxy)benzoesäure



Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 11 aus 3-({[3-(Methoxycarbonyl)-cyclohexyl]amino}-carbonyl)-4-(2-{4-[(1Z)-5-phenoxy-pent-1-en-1-yl]phenoxy}-ethoxy)benzoesäure-methylester.

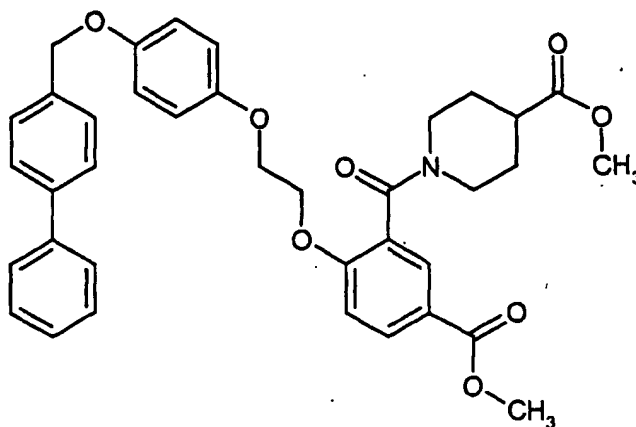
5 HPLC (Methode 5): R_f : 4.67 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 8.88 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.30-7.16 (m, 3H), 7.01-6.81 (m, 7H), 6.36 (d, 1H), 5.65-5.54 (m, 1H), 4.52-4.28 (m, 5H), 4.01-3.91 (m, 2H), 2.54-2.42 (m, 2H), 2.03-1.18 (m, 11H).

LC-MS (Methode 9): R_f : 2.54 min, m/z (EI+) = 587.

Beispiel 68

1-[2-{2-[4-(Biphenyl-4-ylmethoxy)phenoxy]ethoxy}-5-(methoxycarbonyl)benzoyl]-piperidin-4-carbonsäure-methylester



5

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 22 aus 1-[2-Hydroxy-5-(methoxycarbonyl)benzoyl]piperidin-4-carbonsäuremethylester und 4-[[4-(2-Bromethoxy)phenoxy]-methyl]biphenyl.

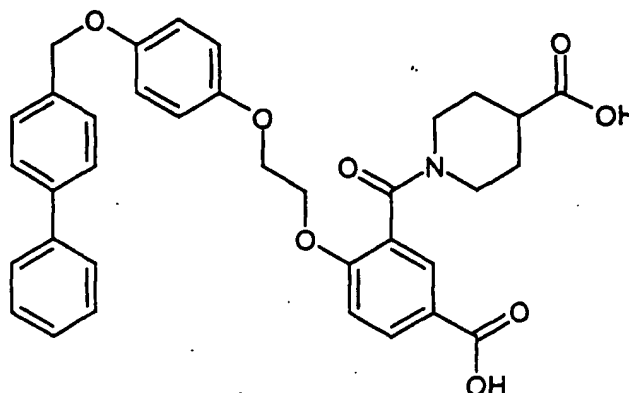
10 HPLC (Methode 5): R_t : 5.02 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 8.05 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.64-7.55 (m, 4H), 7.52-7.40 (m, 4H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.03-6.90 (m, 3H), 6.88-6.81 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.54-4.18 (m, 5H), 3.89 (s, 3H), 3.68 und 3.57 (s, zusammen 3H), 3.53-3.37 (m, 1H), 3.15-2.88 (m, 2H), 2.56-2.39 (m, 1H), 2.01-1.88 (m, 1H), 1.87-1.60 (m, 3H).

15 LC-MS (Methode 9): R_t : 2.79 min, m/z (EI+) = 623.

Beispiel 69

1-(2-{2-[4-(Biphenyl-4-ylmethoxy)phenoxy]ethoxy}-5-carboxybenzoyl)piperidin-4-carbonsäure



5

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 11 aus 1-[2-{2-[4-(Biphenyl-4-ylmethoxy)-phenoxy]-ethoxy}-5-(methoxycarbonyl)benzoyl]-piperidin-4-carbonsäure-methylester.

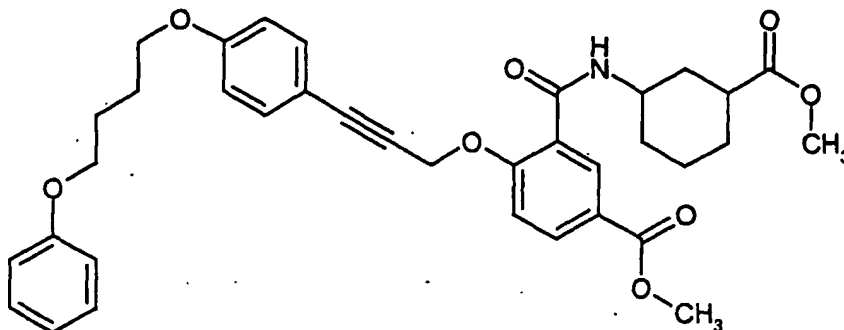
10 HPLC (Methode 5): R_t : 4.42 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 12.52 (s, breit, 2H), 7.96 (dd, 1H); 7.75-7.64 (m, 5H), 7.56-7.43 (m, 4H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.01-6.86 (m, 4H), 5.08 (d, 2H), 4.48-4.38 (m, 2H), 4.34-4.21 (m, 3H), 3.15-2.75 (m, 2H), 2.48-2.37 (m, 1H), 1.91-1.26 (m, 4H).

15

Beispiel 70

3-({[3-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)-4-({3-[4-(4-phenoxybutoxy)-phenyl]prop-2-in-1-yl}oxy)benzoesäure-methylester



5

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 22 aus dem (+)-B-Enantiomer von 4-Hydroxy-3-({[3(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-methylester (siehe Beispiel IX, Methode 2) und 1-(3-Bromprop-1-in-1-yl)-4-(4-phenoxybutoxy)benzol.

10

HPLC (Methode 5): R_t : 5.23 min.

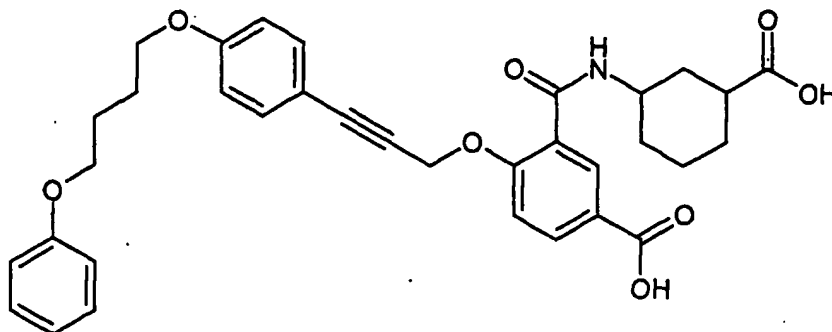
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 8.9 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.94 (t, 1H), 6.89 (d, 2H), 6.84 (d, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.47-4.40 (m, 1H), 4.08-4.01 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.11-1.95 (m, 5H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.72-1.49 (m, 6H).

15

MS (CI $^+$): m/z = 614 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel 71

3-{[(3-Carboxycyclohexyl)amino]carbonyl}-4-({3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]-prop-2-in-1-yl}oxy)benzoesäure



5

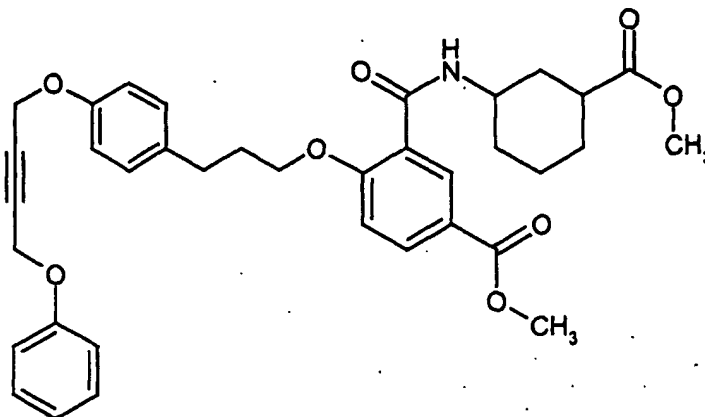
Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 11 aus 3-({[3-(Methoxycarbonyl)-cyclohexyl]amino}-carbonyl)-4-({3-[4-(4-phenoxybutoxy)-phenyl]prop-2-in-1-yl}oxy)benzoesäure-methylester.

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , δ/ppm): 12.55 (s, breit, 2H), 8.23 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.26 (dd, 2H), 6.98-6.88 (m, 5H), 5.22 (s, 2H), 4.18-3.97 (m, 5H), 2.62-2.55 (m, 1H), 1.92-1.43 (m, 12H).

LC-MS (Methode 6): R_t : 2.59 min, m/z (EI+) = 585.

Beispiel 72

3-({[3-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)-4-(3-{4-[(4-phenoxybut-2-in-1-yl)oxy]phenyl}propoxy)benzoesäure-methylester



5

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 22 aus dem (+)-B-Enantiomer von 4-Hydroxy-3-({[3(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-methylester (siehe Beispiel IX, Methode 2) und 1-(3-Brompropyl)-4-[(4-phenoxybut-2-in-1-yl)oxy]benzol.

10

HPLC (Methode 5): R_t : 5.00 min.

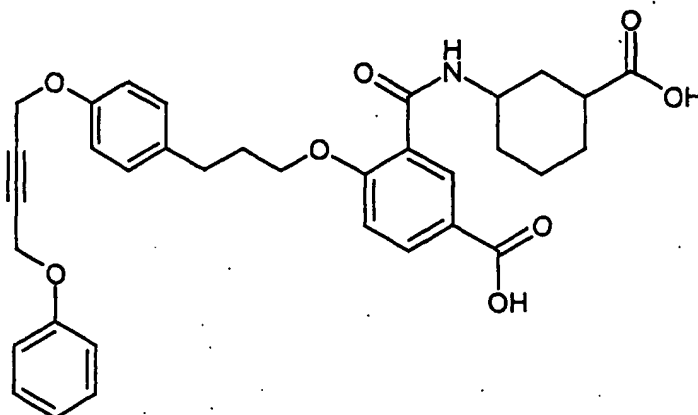
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 8.87 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.35-7.21 (m, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.04-6.81 (m, 7H), 4.71 (s, 4H), 4.46-4.32 (m, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.70 (t, 2H), 2.72-2.52 (m, 2H), 2.32-2.14 (m, 2H), 1.98 (t, 2H), 1.88-1.45 (m, 5H).

15

LC-MS (Methode 6): R_t : 3.14 min, m/z (EI+) = 613.

Beispiel 73

3-{{{[3-Carboxycyclohexyl]amino}carbonyl}-4-(3-{4-[(4-phenoxybut-2-in-1-yl)oxy]-phenyl}propoxy)benzoesäure



5

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 11 aus 3-({[3-(Methoxycarbonyl)-cyclohexyl]amino}carbonyl)-4-(3-{4-[(4-phenoxybut-2-in-1-yl)oxy]phenyl}-propoxy)benzoesäure-methylester.

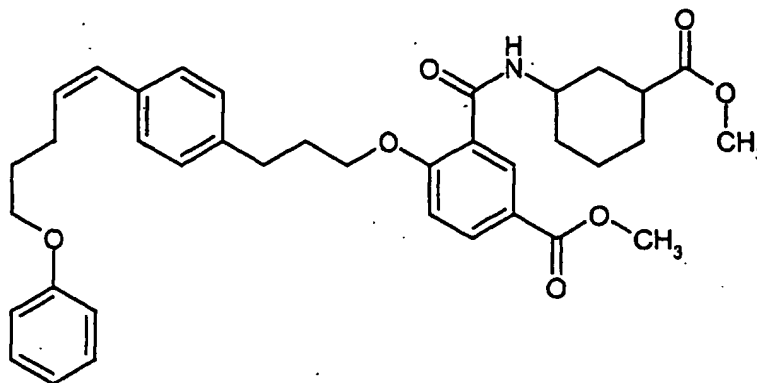
10 HPLC (Methode 5): R_t : 4.39 min.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 8.68 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.27 (t, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 6.98-6.82 (m, 5H), 4.74 (d, 4H), 4.38-4.29 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.27-2.18 (m, 2H), 2.03-1.85 (m, 2H), 1.84-1.52 (m, 7H).

15 LC-MS (Methode 7): R_t : 2.39 min, m/z (EI+) = 585.

Beispiel 74

3-({[3-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)-4-(3-{4-[(1Z)-5-phenoxy-pent-1-en-1-yl]phenyl}propoxy)benzoesäure-methylester



5

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 22 aus dem (+)-B-Enantiomer von 4-Hydroxy-3-({[3(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-methylester (siehe Beispiel IX, Methode 2) und (4Z)-5-[4-(3-Brompropyl)phenyl]-pent-4-en-1-yl-phenylether.

10

HPLC (Methode 5): R_t : 5.42 min.

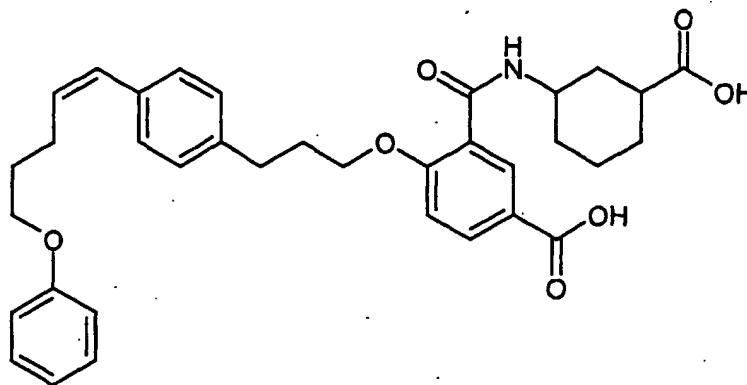
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 8.87 (d, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.30-7.20 (m, 4H), 7.13 (d, 2H), 6.97-6.84 (m, 4H), 6.43 (d, 1H), 5.68 (dq, 1H), 4.43-4.34 (m, 1H), 4.19 (t, 2H), 4.02-3.94 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.42 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.53 (dq, 2H), 2.33-2.20 (m, 2H), 2.04-1.60 (m, 8H).

15

LC-MS (Methode 7): R_t : 3.40 min, m/z (EI+) = 613.

Beispiel 75

3-{{{3-Carboxycyclohexyl}amino}carbonyl}-4-(3-{4-[(1Z)-5-phenoxy-pent-1-en-1-yl]-phenyl}propoxy)benzoesäure



5

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 11 aus 3-{{{3-(Methoxycarbonyl)-cyclohexyl}amino}-carbonyl}-4-(3-{4-[(1Z)-5-phenoxy-pent-1-en-1-yl]phenyl}-propoxy)benzoesäure-methylester.

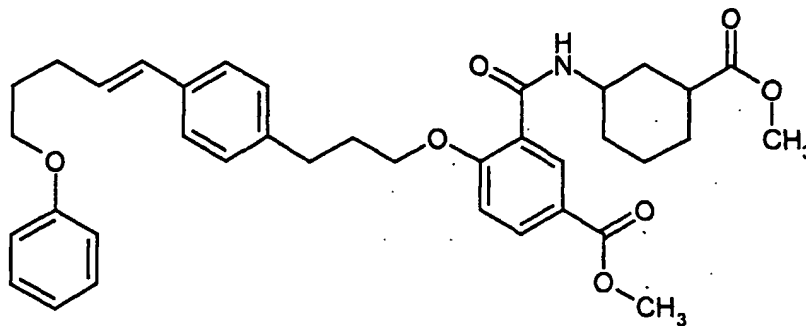
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 8.91 (d, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.30-7.18 (m, 4H), 7.13 (d, 2H), 6.97-6.83 (m, 4H), 6.43 (d, 1H), 5.67 (dq, 1H), 4.48-4.35 (m, 1H), 4.19 (t, 2H), 3.98 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.73-2.61 (m, 1H), 2.51 (dq, 2H), 2.33-2.18 (m, 2H), 2.15-2.04 (m, 1H), 2.02-1.52 (m, 9H).

LC-MS (Methode 7): R_t: 2.68 min, m/z (EI⁺) = 585.

15

Beispiel 76.

3-({[3-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)-4-(3-{4-[(1E)-5-phenoxy-pent-1-en-1-yl]phenyl}propoxy)benzoesäure-methylester



5

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 22 aus dem (+)-B-Enantiomer von 4-Hydroxy-3-({[3(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-methylester (siehe Beispiel IX, Methode 2) und (4E)-5-[4-(3-Brompropyl)phenyl]-pent-4-en-1-yl-phenylether.

10

HPLC (Methode 5): R_f : 5.44 min.

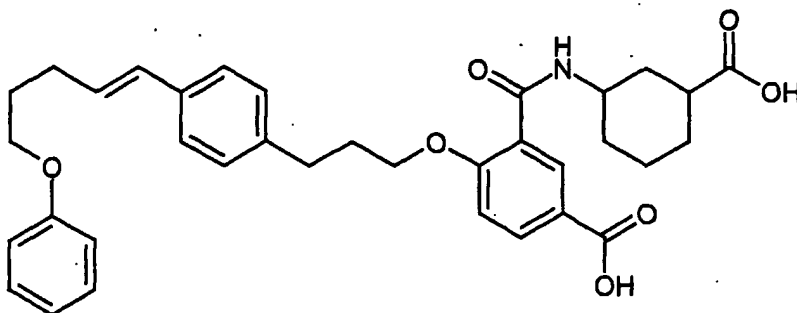
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 8.86 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.32-7.23 (m, 4H), 7.11 (d, 2H), 6.97-6.86 (m, 4H), 6.40 (d, 1H), 6.28-6.16 (m, 1H), 4.42-4.35 (m, 1H), 4.18 (t, 2H), 4.02 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.83 (t, 2H), 2.73-2.54 (m, 2H), 2.44-2.35 (m, 2H), 2.30-2.17 (m, 2H), 2.03-1.90 (m, 4H), 1.85-1.22 (m, 5H).

15

LC-MS (Methode 7): R_f : 3.22 min, m/z (EI+) = 613.

Beispiel 77

3-{{{3-Carboxycyclohexyl}amino}carbonyl}-4-(3-{4-[(1E)-5-phenoxy-pent-1-en-1-yl]-phenyl}propoxy)benzoesäure



5

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 11 aus 3-({[3-(Methoxycarbonyl)-cyclohexyl]amino}-carbonyl)-4-(3-{4-[(1E)-5-phenoxy-pent-1-en-1-yl]phenyl}-propoxy)benzoesäure-methylester.

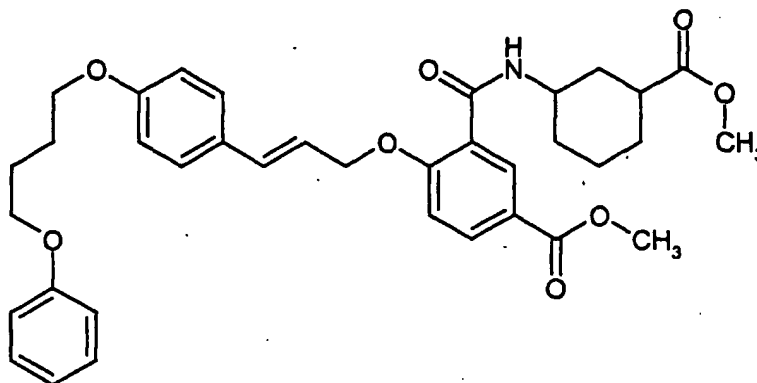
10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 8.91 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.32-7.20 (m, 5H), 7.11 (d, 1H), 6.98-6.86 (m, 4H), 6.40 (d, 1H), 6.22 (dt, 1H), 4.48-4.36 (m, 1H), 4.17 (t, 2H), 4.00 (t, 2H), 2.86 (t, 2H), 2.74-2.63 (m, 1H), 2.44-2.33 (m, 2H) 2.30-2.18 (m, 2H), 2.17-2.03 (m, 1H), 2.02-1.22 (m, 9H).

LC-MS (Methode 7): R_t : 2.72 min, m/z (EI+) = 585.

15

Beispiel 78

3-({[3-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)-4-({(2E)-3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]prop-2-en-1-yl}oxy)benzoesäure-methylester



5

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 22 aus dem (+)-B-Enantiomer von 4-Hydroxy-3-({[3(methoxycarbonyl)cyclohexyl]amino}carbonyl)benzoesäure-methylester (siehe Beispiel IX, Methode 2) und 1-[(1E)-3-Bromprop-1-en-1-yl]-4-(4-phenoxybutoxy)benzol.

10

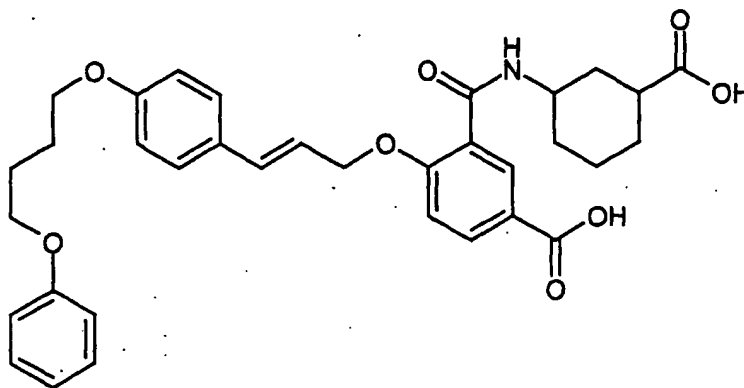
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 8.94 (d, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 6.96-6.84 (m, 5H), 6.78 (d, 1H), 6.35 (dt, 1H), 4.83 (d, 2H), 4.48-4.39 (m, 1H), 4.08-4.00 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.53-2.40 (m, 1H), 2.10-1.93 (m, 5H), 1.83-1.37 (m, 7H).

15

MS (ESI⁺): m/z = 638 (M+Na⁺)

Beispiel 79

3-[[[(3-Carboxycyclohexyl)amino]carbonyl]-4-(((2E)-3-[4-(4-phenoxybutoxy)-phenyl]prop-2-en-1-yl)oxy)benzoesäure



5

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 11 aus 3-([[(3-(Methoxycarbonyl)-cyclohexyl)amino]carbonyl]-4-(((2E)-3-[4-(4-phenoxybutoxy)-phenyl]prop-2-en-1-yl)oxy)benzoesäure-methylester.

10 HPLC (Methode 5): R_t : 4.66 min.

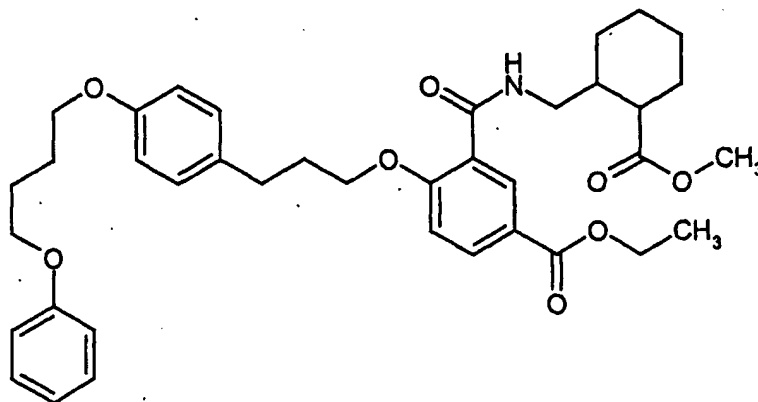
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 8.95 (d, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.32-7.22 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 6.96-6.74 (m, 6H), 6.34 (dt, 1H), 4.83 (d, 2H), 4.50-4.40 (m, 1H), 4.08-3.96 (m, 4H), 2.58-2.46 (m, 1H), 2.08-1.46 (m, 12H).

LC-MS (Methode 7): R_t : 2.76 min, m/z (EI+) = 587.

15

Beispiel 80

3-[[[2-(Methoxycarbonyl)cyclohexyl]methyl]amino]carbonyl]-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy}benzoesäure-ethylester



5

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel IX, Methode 3, aus [2-(Methoxycarbonyl)-cyclohexyl]-methan ammoniumbromid und 5-(Ethoxycarbonyl)-2-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy}benzoesäure.

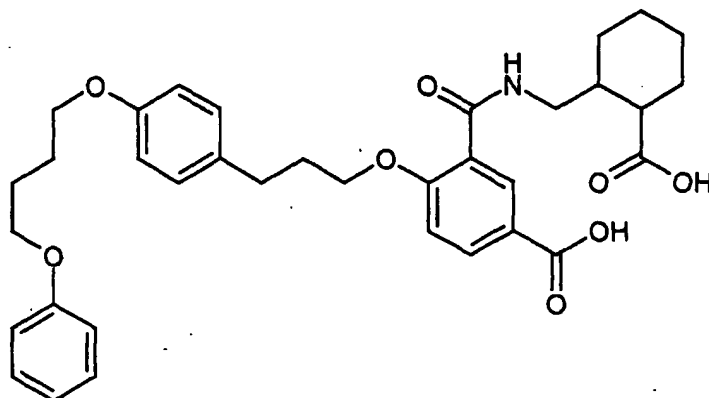
10 HPLC (Methode 5): R_t : 5.62 min.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , δ/ppm): 8.86 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.93 (t, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.97-6.82 (m, 6H), 4.35 (q, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.07-3.98 (m, 4H), 3.70-3.59 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.41-3.30 (m, 1H), 2.80-2.68 (m, 3H), 2.27-2.11 (m, 3H), 2.01-1.83 (m, 5H), 1.74-1.55 (m, 5H), 1.44-1.33 (m, 2H), 1.37 (t, 3H).

15 MS (ESI $^+$): m/z = 646 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Beispiel 81

3-({[(2-Carboxycyclohexyl)methyl]amino}carbonyl)-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)-phenyl]propoxy}benzoesäure



5

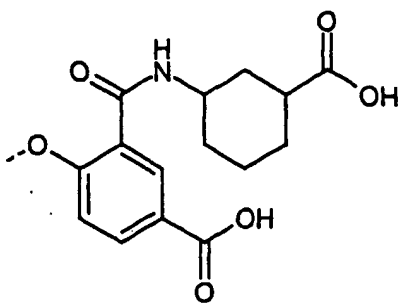
Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 11 aus 3-([[(2-(Methoxycarbonyl)-cyclohexyl)-methyl]amino)carbonyl]-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)phenyl]propoxy}-benzoesäure-ethylester.

10 HPLC (Methode 5): R_t : 4.64 min.

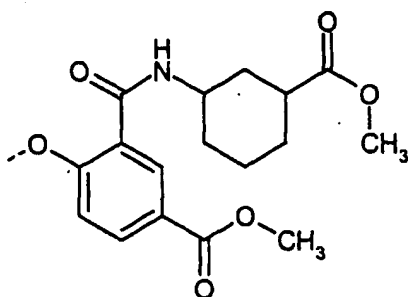
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6 , δ/ppm): 8.23 (d, 1H), 8.12 (t, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.21-7.10 (m, 3H), 6.95-9.82 (m, 5H), 4.14 (t, 2H), 4.05-3.96 (m, 4H), 3.6-3.2 (m, 2H, unter Wasser-Signal), 2.68 (t, 2H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.12 - 1.93 (m, 3H), 1.88-1.82 (m, 4H), 1.82-1.12 (m, 8H).

15 MS (ESI $^-$): m/z = 602 (M-H^+)

Analog zu Verfahren, die in den obigen Beispielen beschrieben sind, werden außerdem folgende Verbindungen hergestellt. (Wenn nicht anders angegeben, sind alle Derivate, die das

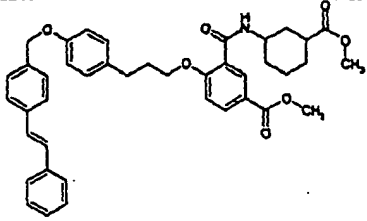
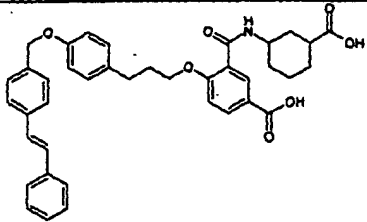
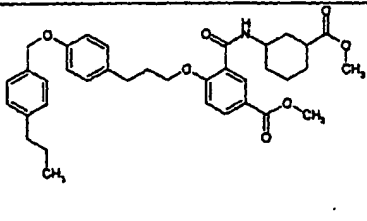
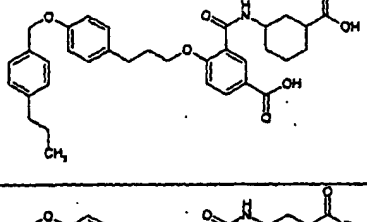
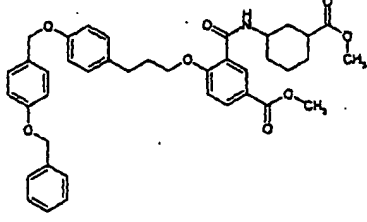


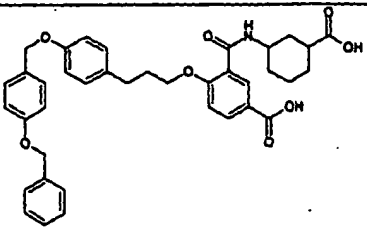
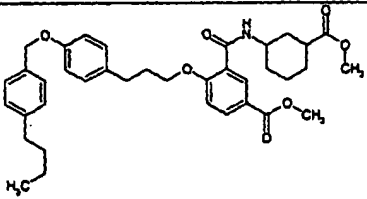
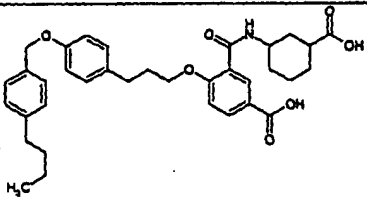
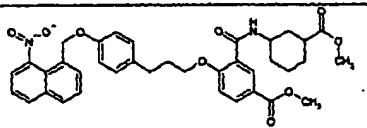
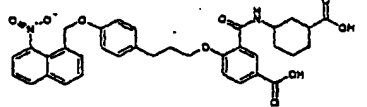
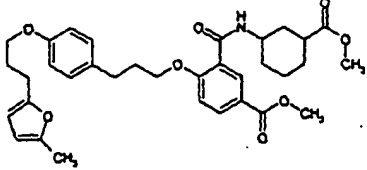
oder

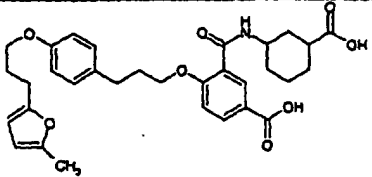
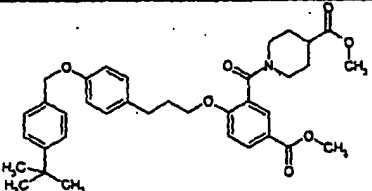
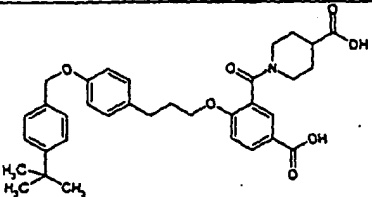
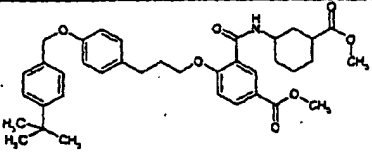
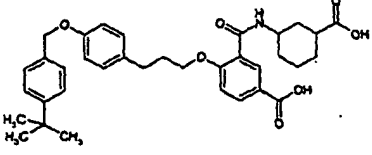
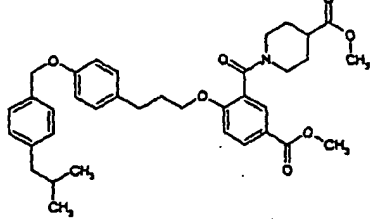


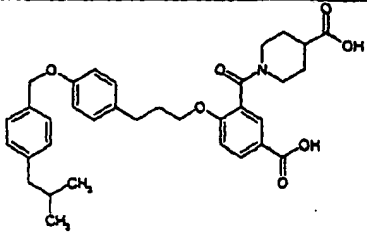
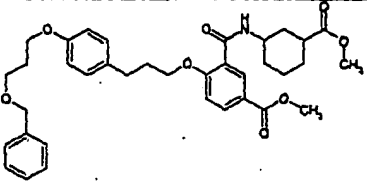
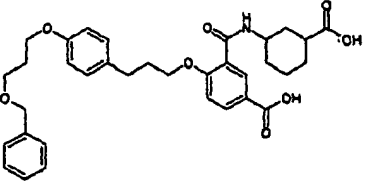
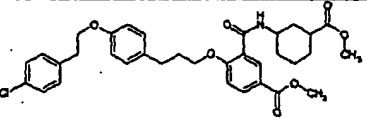
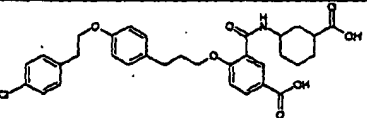
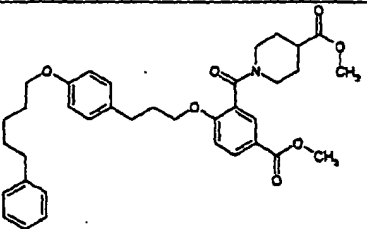
Fragment enthalten, aus dem (+)-B-Enantiomer der Verbindung aus Beispiel IX, Methode 2, hergestellt.)

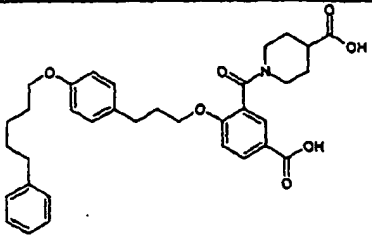
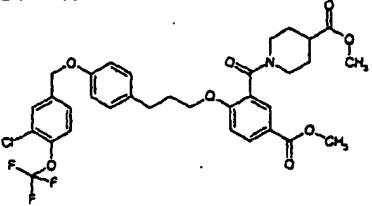
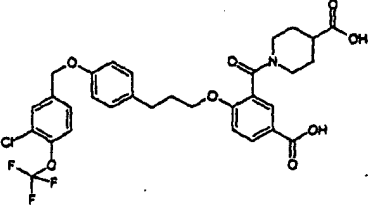
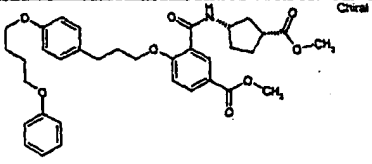
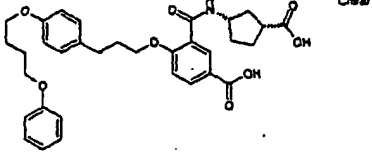
Bsp. -Nr.	Struktur	Molmasse [g/mol]	HPLC Methode	HPLC R _t [min]	MS oder LC-MS (Methode)
82		703	2	6.04	4.7 min, 704 (13)
83		675	2	5.40	3.47 min, 675 (14)

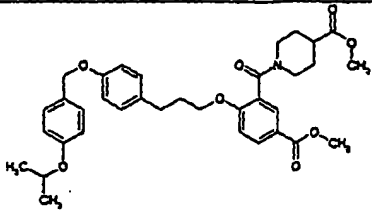
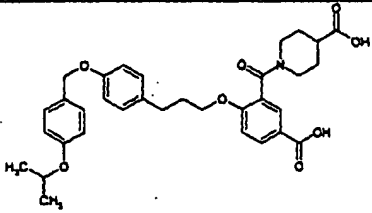
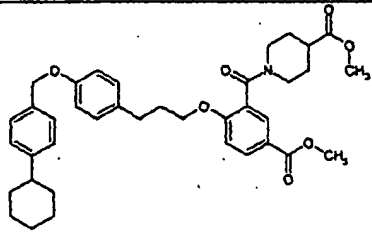
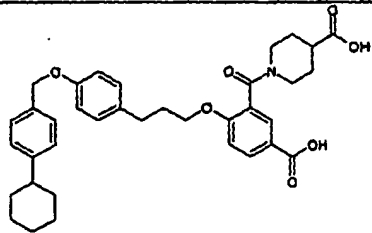
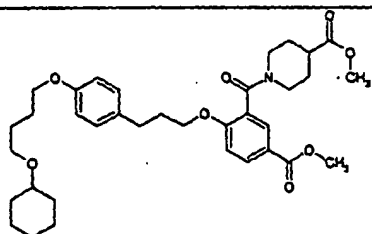
Bsp. -Nr.	Struktur	Molmasse [g/mol]	HPLC Methode	HPLC R _t [min]	MS oder LC-MS (Methode)
84		661	2	6.06	662 (ESI)
85		633	2	5.39	3.71 min, 633 (8)
86		601	2	5.87	602 (ESI)
87		573	2	5.24	572 (ESI)
88		665	2	5.82	666 (ESI)

Bsp. -Nr.	Struktur	Molmasse [g/mol]	HPLC Methode	HPLC R _t [min]	MS oder LC-MS (Methode)
89		637	2	5.17	3.62 min, 637 (8)
90		615	2	6.17	616 (ESI)
91		587	1	5.46	586 (ESI)
92		654	2	5.56	655 (ESI)
93		626	2	4.91	3.46 min, 626 (8)
94		591	2	5.65	4.34 min, 592/ 614 (13)

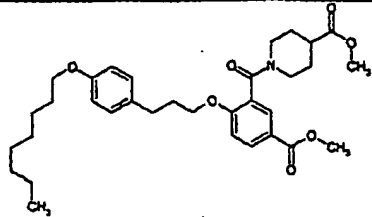
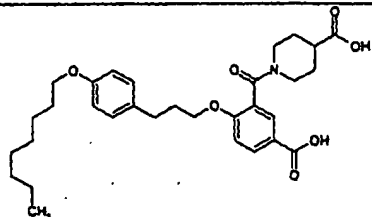
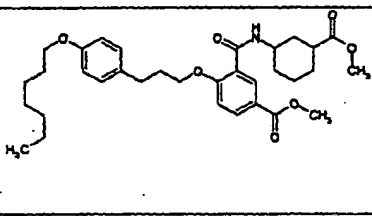
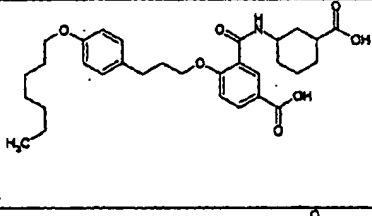
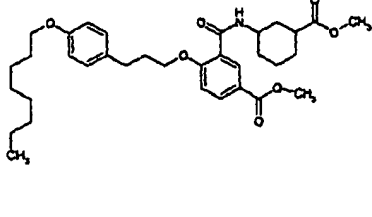
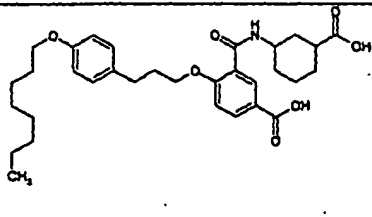
Bsp. -Nr.	Struktur	Molmasse [g/mol]	HPLC Methode	HPLC R _t [min]	MS oder LC-MS (Methode)
95		563	2	5.0	3.24 min, 563 (14)
96		601	2	5.76	602 (DCI)
97		573	2	5.03	572 (ESI)
98		615	2	6.01	616 (ESI)
99		587	1	5.29	586 (ESI)
100		601	2	5.86	602 (DCI)

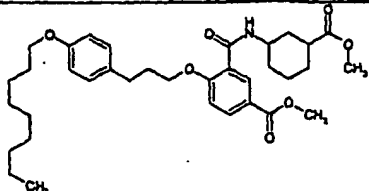
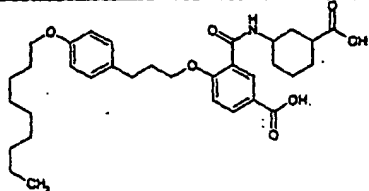
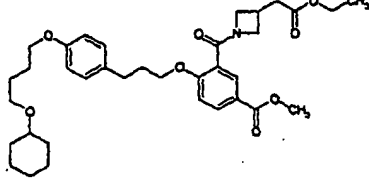
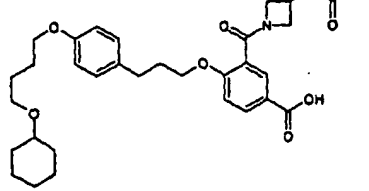
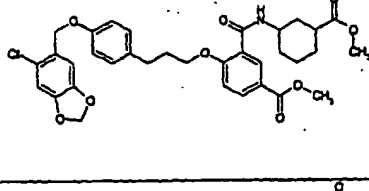
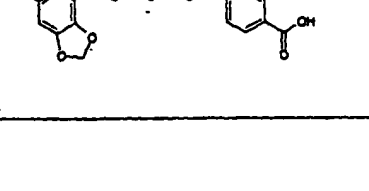
Bsp. -Nr.	Struktur	Molmasse [g/mol]	HPLC Methode	HPLC R _t [min]	MS oder LC-MS (Methode)
101		573	2	5.12	572 (ESI)
102		617	2	5.58	4.3 min, 617 (13)
103		589	2	4.93	3.18 min, 589 (14)
104		608	2	5.72	608 (ESI)
105		580	2	5.03	3.25 min, 579 (14)
106		601	2	5.7	602 (ESI)

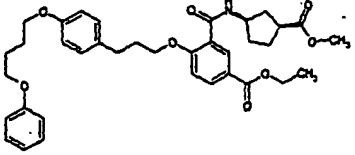
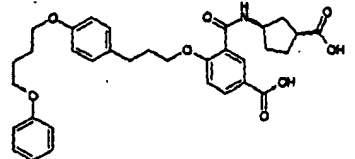
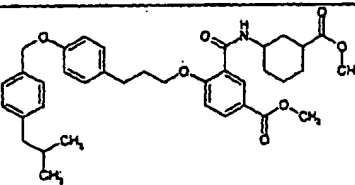
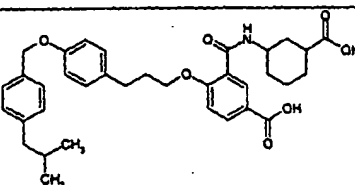
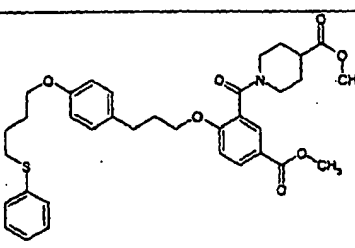
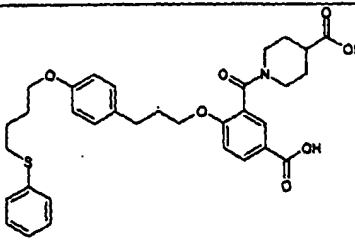
Bsp. -Nr.	Struktur	Molmasse [g/mol]	HPLC Methode	HPLC R _t [min]	MS oder LC-MS (Methode)
107		573	2	5.04	572 (ESI)
108		664	2	5.67	664 (ESI)
109		636	2	5.01	3.49 min, 635 (8)
110		617	2	5.81	618 (ESI)
111		575	12	7.7	3.44 min, 575 (8)

Bsp. -Nr.	Struktur	Molmasse [g/mol]	HPLC Methode	HPLC R _t [min]	MS oder LC-MS (Methode)
112		603	2	5.41	604 (DCI)
113		575	2	4.7	574 (ESI)
114		627	2	6.15	628 (DCI)
115		599	2	5.35	598 (ESI)
116		609	2	5.73	610 (DCI)

Bsp. -Nr.	Struktur	Molmasse [g/mol]	HPLC Methode	HPLC R _t [min]	MS oder LC-MS (Methode)
117		581	2	4.9	580 (ESI)
118		646	2	5.36	647 (DCI)
119		618	2	5.15	3.29 min, 619 (8)
120		553	2	5.85	554 (ESI)
121		525	2	5.11	524 (ESI)

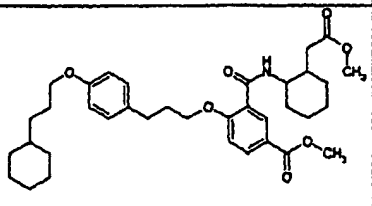
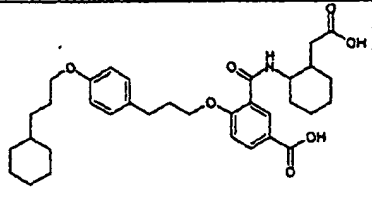
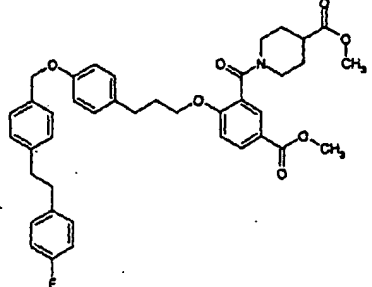
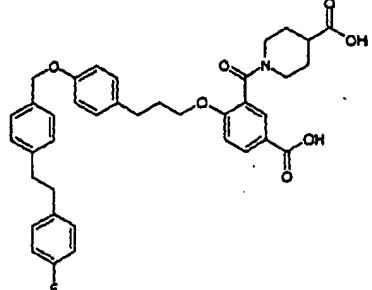
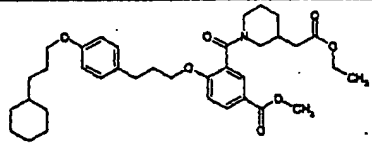
Bsp. -Nr.	Struktur	Molmasse [g/mol]	HPLC Methode	HPLC R _t [min]	MS oder LC-MS (Methode)
122		567	2	6.08	568 (ESI)
123		539	2	5.31	538 (ESI)
124		567	2	6.18	568 (ESI)
125		539	2	5.45	538 (ESI)
126		581	2	6.50	582 (ESI)
127		553	2	5.66	552 (ESI)

Bsp. -Nr.	Struktur	Molmasse [g/mol]	HPLC Methode	HPLC R _t [min]	MS oder LC-MS (Methode)
128		595	2	7.08	5.1 min, 595 (13)
129		567	2	5.86	3.64 min, 567 (14)
130		609	-	-	3.08 min, 610 (6)
131		567	-	-	2.60 min, 568 (7)
132		638	2	5.63	638 (ESI)
133		610	2	4.94	3.46 min, 609 (8)

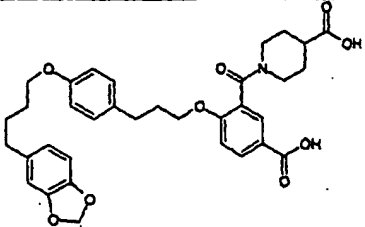
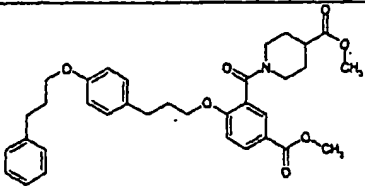
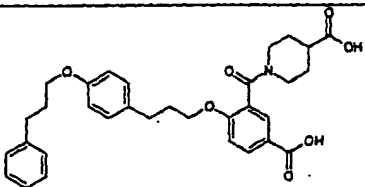
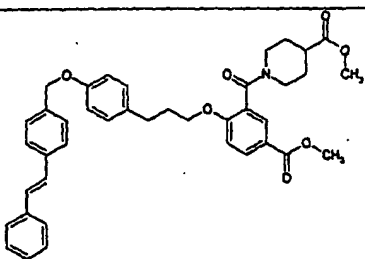
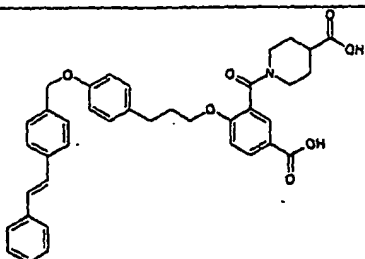
Bsp. -Nr.	Struktur	Molmasse [g/mol]	HPLC Methode	HPLC R _t [min]	MS oder LC-MS (Methode)
134		617	2	5.8	618 (ESI)
135		575	-	-	3.45 min, 575 (8)
136		615	2	6.13	616 (ESI)
137		587	1	5.43	586 (ESI)
138		619	2	5.59	620 (DCI)
139		591	2	4.89	590 (ESI)

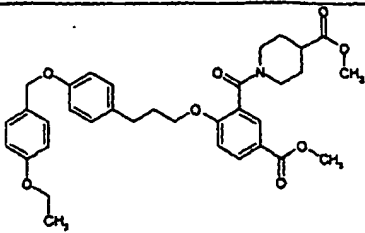
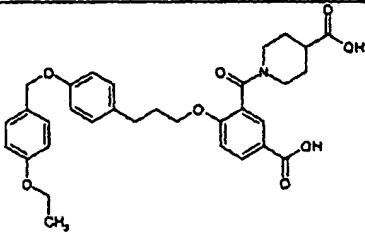
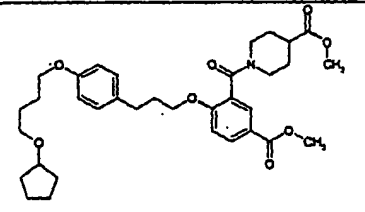
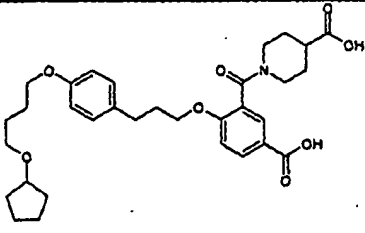
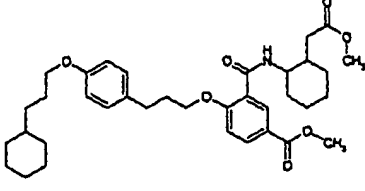
Bsp. -Nr.	Struktur	Molmasse [g/mol]	HPLC Methode	HPLC R _t [min]	MS oder LC-MS (Methode)
140		579	2	6.30	580 (ESI)
141		551	1	5.35	550 (ESI)
142		581	2	6.49	582 (DCI)
143		553	2	5.51	552 (ESI)
144		607	-	-	608 (ESI)
145		579	-	-	3.24 min, 579 (7)

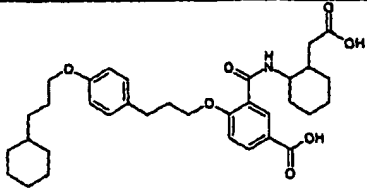
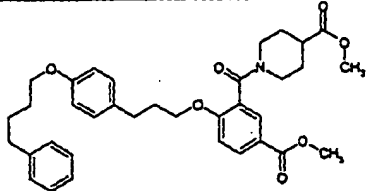
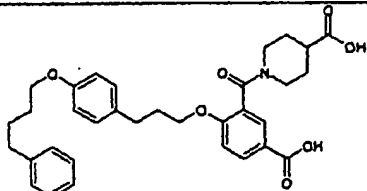
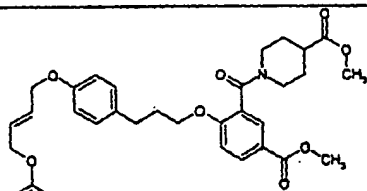
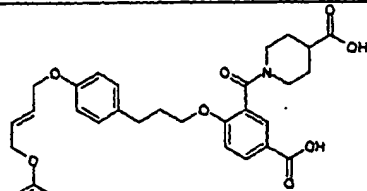
Bsp. -Nr.	Struktur	Molmasse [g/mol]	HPLC Methode	HPLC R _t [min]	MS oder LC-MS (Methode)
146		617	2	5.60	618 (ESI)
147		589	2	4.9	2.52 min, 589 (9)
148		617	2	5.69	618 (DCI)
149		589	2	4.99	588 (ESI)
150		565	2	5.83	566 (DCI)
151		537	2	5.06	538 (ESI)

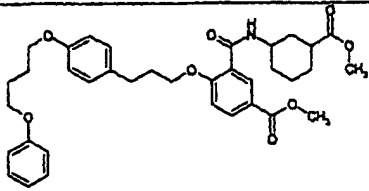
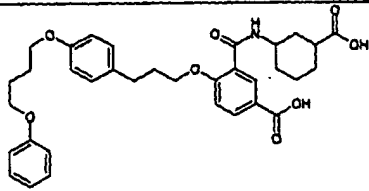
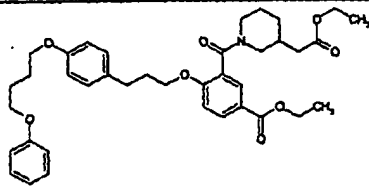
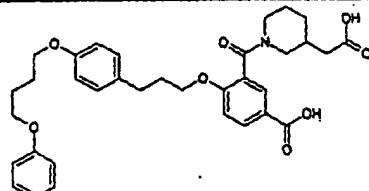
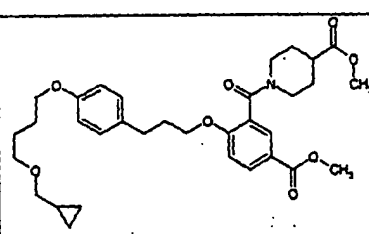
Bsp. -Nr.	Struktur	Molmasse [g/mol]	HPLC Methode	HPLC R _t [min]	MS oder LC-MS (Methode)
152		607	2	6.60	608 (ESI)
153		579	2	5.69	578 (ESI)
154		667	2	4.32	456 (ESI)
155		639	2	4.74	3.6 min, 639 (8)
156		607	1	6.47	608 (ESI)

Bsp. -Nr.	Struktur	Molmasse [g/mol]	HPLC Methode	HPLC R _t [min]	MS oder LC-MS (Methode)
157		565	1	5.45	564 (ESI)
158		617	2	5.69	618 (ESI)
159		589	2	5.06	588 (ESI)
160		629	2	5.49	630 (ESI)
161		601	2	4.80	602 (ESI)
162		631	--	--	--

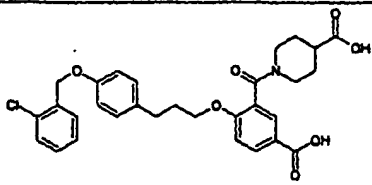
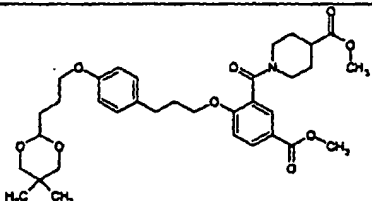
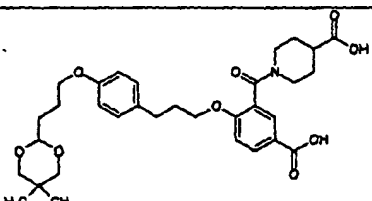
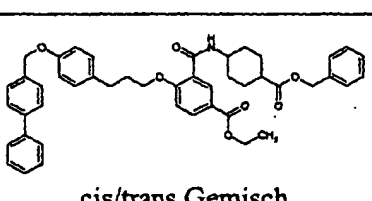
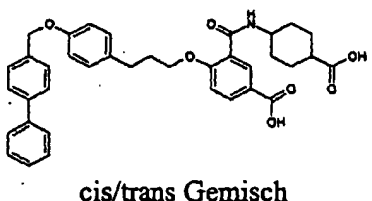
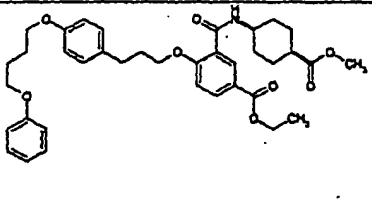
Bsp. -Nr.	Struktur	Molmasse [g/mol]	HPLC Methode	HPLC R _t [min]	MS oder LC-MS (Methode)
163		603	--	--	--
164		573	2	5.45	574 (ESI)
165		545	2	4.77	3.27 min, 545 (8)
166		647	2	5.82	648 (DCI)
167		619	2	5.1	618 (ESI)

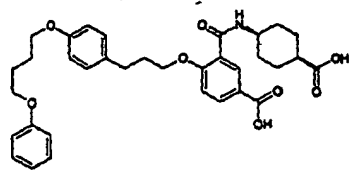
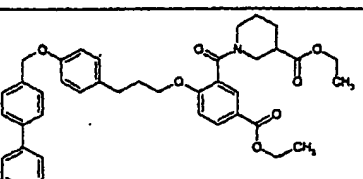
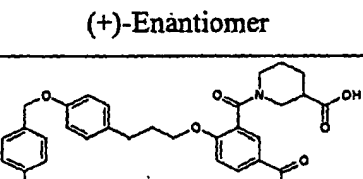
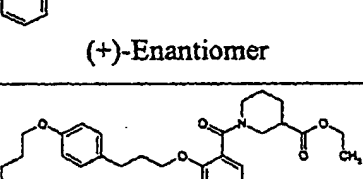
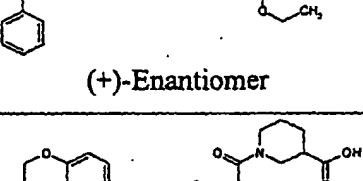
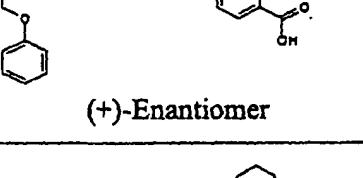
Bsp. -Nr.	Struktur	Molmasse [g/mol]	HPLC Methode	HPLC R _t [min]	MS oder LC-MS (Methode)
168		589	2	5.3	590 (DCI)
169		561	2	4.62	560 (ESI)
170		595	2	5.57	596 (DCI)
171		567	2	4.8	566 (ESI)
172		607	2	6.63	608 (ESI)

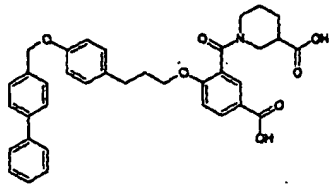
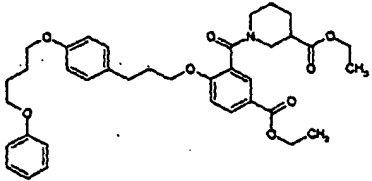
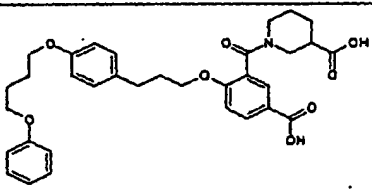
Bsp. -Nr.	Struktur	Molmasse [g/mol]	HPLC Methode	HPLC R _t [min]	MS oder LC-MS (Methode)
173		579	2	5.74	578 (ESI)
174		587	2	5.56	588 (ESI)
175		559	2	4.89	560 (ESI)
176		601	2	5.27	602 (ESI)
177		573	2	4.67	574 (ESI)

Bsp. -Nr.	Struktur	Molmasse [g/mol]	HPLC Methode	HPLC R _t [min]	MS oder LC-MS (Methode)
178		617	1	5.69	618 (ESI)
179	 aus (-)-B-Enantiomer (Beispiel IX, Methode 2) hergestellt	589	1	4.99	3.96 min, 589 (8)
180		645	4	5.78	646 (ESI)
181		589	2	4.89	588 (ESI)
182		581	2	5.26	582 (DCI)

Bsp. -Nr.	Struktur	Molmasse [g/mol]	HPLC Methode	HPLC R _t [min]	MS oder LC-MS (Methode)
183		553	1	4.52	554 (ESI)
184		635	2	5.37	636 (ESI)
185		607	2	4.66	3.22 min, 607 (8)
186		580	2	5.39	580 (DCI)
187		552	2	4.71	550 (ESI)
188		580	2	5.41	580 (ESI)

Bsp. -Nr.	Struktur	Molmasse [g/mol]	HPLC Methode	HPLC R _t [min]	MS oder LC-MS (Methode)
189		552	2	4.6	550 (ESI)
190		611	2	5.27	612 (DCI)
191		583	2	4.56	582 (ESI)
192	 cis/trans Gemisch	725	4	6.13	726 (ESI)
193	 cis/trans Gemisch	607	2	5.02	608 (EI+)
194		631	2	5.78	632 (ESI)

Bsp. -Nr.	Struktur	Molmasse [g/mol]	HPLC Methode	HPLC R _t [min]	MS oder LC-MS (Methode)
195		589	2	4.83	590 (ESI)
196	 (+)-Enantiomer	649	2	5.88	650 (ESI)
197	 (+)-Enantiomer	593	2	5.05	3.92 min, 594 (8, EI+)
198	 (+)-Enantiomer	631	2	5.73	632 (ESI)
199	 (+)-Enantiomer	575	2	4.90	3.82 min, 576 (8, EI+)
200		649	1	5.92	650 (ESI)

Bsp. -Nr.	Struktur	Molmasse [g/mol]	HPLC Methode	HPLC R _t [min]	MS oder LC-MS (Methode)
201		593	1	5.01	594 (DCI, NH ₃)
202		631	1	5.77	632 (ESI)
203		575	1	4.88	576 (DCI, NH ₃)

B. Bewertung der physiologischen Wirksamkeit**Abkürzungen:**

DMEM	Dulbecco's Modified Eagle Medium
FCS	Fetal Calf Serum
HEPES	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinethanesulfonic acid

5

1. Zellulärer *in vitro*-Test zur Bestimmung der CysLT2-Aktivität

Die Identifizierung von Antagonisten des humanen Cysteinyl-Leukotrien 2 Rezeptors (CysLT2R) sowie die Quantifizierung der Wirksamkeit der hier beschriebenen Substanzen erfolgt mit Hilfe einer rekombinanten Zelllinie. Die Zelle leitet sich ursprünglich von einer Ovariepithelzelle des Hamsters (Chinese Hamster Ovary, CHO K1, ATCC: American Type Culture Collection, Manassas, VA 20108, USA) ab. Die Testzelllinie exprimiert konstitutiv das Calcium-sensitive Photoprotein Aequorin, das nach Rekonstitution mit dem Co-Faktor Coelenterazin bei Erhöhungen der cytoplasmatischen Calcium-Konzentration Licht emittiert (Rizzuto R, Simpson AW, Brini M, Pozzan T.; *Nature* 358 (1992) 325-327). Zusätzlich ist die Zelle stabil transfiziert mit dem humanen CysLT2 Rezeptor (Heise et.al., *JBC* 275 (2000) 30531-30536). Die resultierende CysLT2R-Testzelle reagiert auf Stimulation des rekombinanten CysLT2 Rezeptors (Agonisten: Leukotrien D4 (LTD4) und Leukotrien C4 (LTC4)) mit einer intrazellulären Freisetzung von Calcium-Ionen, die durch die resultierende Aequorin-Lumineszenz mit einem geeignetem Luminometer quantifiziert werden kann (Milligan G, Marshall F, Rees S, *Trends in Pharmacological Sciences* 17 (1996) 235-237). Vorinkubation mit Antagonisten des CysLT2 Rezeptors vermindert die durch die Agonisten LTD4 bzw. LTC4 induzierte Calciumfreisetzung und damit die gemessene Lichtmenge.

10

15

20

25

Testablauf: Die Zellen werden zwei Tage vor dem Test in Kulturmedium (DMEM/F12 mit Glutamax, Gibco Cat.# 61965-026; 10% FCS, Gibco Cat.# 10270-106; 1,4 mM Natriumpyruvat, Gibco Cat.# 11360-039; 1,8 mM Natriumbicarbonat, Gibco Cat.# 25080-060; 10 mM HEPES, Gibco Cat.# 15290-026; gehört jetzt zu:
5 Invitrogen GmbH, 76131 Karlsruhe) in 384- (oder 1536-) Loch-Mikrotiterplatten ausplattiert und in einem Zellinkubator (96% Luftfeuchtigkeit, 5% v/v CO₂, 37°C) gehalten. Am Testtag wird das Kulturmedium durch eine Tyrodelösung (in mM: 140 NaCl, 5 KCl, 1 MgCl₂, 2 CaCl₂, 20 Glucose, 20 HEPES), die zusätzlich den Co-Faktor Coelenterazin (50 µM) enthält, ausgetauscht und die Mikrotiterplatte an-
10 schließend für weitere 3-4 Stunden inkubiert. 15 Minuten nach Übertragung der Testsubstanzen in die Löcher der Mikrotiterplatte wird das resultierende Lichtsignal nach Gabe von LTD4 (3×10^{-8} M) im Luminometer gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 gezeigt.

15

2. Zellulärer *in vitro*-Test zur Bestimmung der CysLT1-Aktivität

Die Identifizierung von Antagonisten des humanen Cysteinyl-Leukotrien 1 Rezeptors (CysLT1R) sowie die Quantifizierung der Wirksamkeit der hier beschriebenen
20 Substanzen erfolgt mit Hilfe einer rekombinanten Zelllinie. Die Zelle leitet sich ursprünglich von einer Ovariepithelzelle des Hamsters (Chinese Hamster Ovary, CHO K1, ATCC: American Type Culture Collection, Manassas, VA 20108, USA) ab. Die Testzelllinie exprimiert konstitutiv das calcium-sensitive Photoprotein mltAequorin, das nach Rekonstitution mit dem Co-Faktor Coelenterazin bei
25 Erhöhungen der cytoplasmatischen Calcium-Konzentration Licht emittiert (Rizzuto R, Simpson AW, Brini M, Pozzan T.; *Nature* 358 (1992) 325-327). Zusätzlich ist die Zelle stabil transfiziert mit dem humanen CysLT1 Rezeptor (Lynch et.al., *Nature* 399 (1999) 789-793). Die resultierende CysLT1R-Testzelle reagiert auf Stimulation des rekombinanten CysLT1 Rezeptors (Agonist: Leukotrien D4 (LTD4)) mit einer
30 intrazellulären Freisetzung von Calcium-Ionen, die durch die resultierende Aequorin-Lumineszenz mit einem geeignetem Luminometer quantifiziert werden kann

(Milligan G, Marshall F, Rees S, *Trends in Pharmacological Sciences* 17 (1996) 235-237). Vorinkubation mit Antagonisten des CysLT1 Rezeptors vermindert die durch den Agonisten LTD4 induzierte Calciumfreisetzung und damit die gemessene Lichtmenge.

5

Testablauf: Die Zellen werden zwei Tage vor dem Test in Kulturmedium (DMEM/F12 mit Glutamax, Gibco Cat.# 61965-026; 10% FCS, Gibco Cat.# 10270-106; 1,4 mM Natriumpyruvat, Gibco Cat.# 11360-039; 1,8 mM Natriumbicarbonat, Gibco Cat.# 25080-060; 10 mM HEPES, Gibco Cat.# 15290-026; gehört jetzt zu:
 10 Invitrogen GmbH, 76131 Karlsruhe) in 384- (oder 1536-) Loch-Mikrotiterplatten ausplattiert und in einem Zellinkubator (96% Luftfeuchtigkeit, 5% v/v CO₂, 37°C) gehalten. Am Testtag wird das Kulturmedium durch eine Tyrodelösung (in mM: 140 NaCl, 5 KCl, 1 MgCl₂, 2 CaCl₂, 20 Glucose, 20 HEPES), die zusätzlich den Co-Faktor Coelenterazin (50 µM) enthält, ausgetauscht und die Mikrotiterplatte an-
 15 schließend für weitere 3-4 Stunden inkubiert. 15 Minuten nach Übertragung der Testsubstanzen in die Löcher der Mikrotiterplatte wird das resultierende Lichtsignal nach Gabe von LTD4 (3×10^{-9} M) im Luminometer gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 gezeigt.

20 Tabelle 1: Vergleich CysLT1-Aktivität / CysLT2-Aktivität

Beispiel Nr.	CysLT1: IC ₅₀ (nM)	CysLT2: IC ₅₀ (nM)
11	> 10000	35
23	2000	5
25	>10000	6
31	2500	14
33	> 10000	15

3. *in vivo*-Test zum Nachweis der kardiovaskulären Wirkung: Langendorff-Herz Meerschweinchen

- 5 Narkotisierten Meerschweinchen wird nach Eröffnung des Brustkorbes das Herz entnommen und in eine konventionelle Langendorff-Apparatur eingeführt. Die Koronararterien werden volumenkonstant (10 ml/min) perfundiert und der dabei auftretende Perfusionsdruck wird über einen entsprechenden Druckaufnehmer registriert. Eine Abnahme des Perfusionsdrucks in dieser Anordnung entspricht einer Relaxation der Koronararterien. Gleichzeitig wird über einen in die linke Herzkammer eingeführten Ballon und einen weiteren Druckaufnehmer der Druck gemessen, der vom Herzen während jeder Kontraktion entwickelt wird (der linksventrikuläre Druck). Die Frequenz des spontan schlagenden Herzens wird rechnerisch aus der Anzahl der Kontraktionen pro Zeiteinheit ermittelt.
- 10
- 15 Für den Nachweis der Wirkung von CysLT₂ Rezeptor-Antagonisten wird die Perfusion mit dem Agonisten LTC₄ (10^{-8} M) 15 Minuten vor Gabe aufsteigender Konzentration der Testsubstanz (10^{-8} bis 10^{-6} M) gestartet.

20 **Tabelle 2:** Veränderung des Perfusionsdrucks in isolierten Meerschweinchen-Herzen nach Gabe von LTC₄ in Abwesenheit und Gegenwart unterschiedlicher Konzentrationen der Testsubstanzen

Bsp-Nr.	Perfusionsdruck relativ zur Kontrolle ohne LTC ₄ [%]			
	LTC ₄ (10^{-8} M) ohne Testsub.	LTC ₄ (10^{-8} M) + Testsub. (10^{-8} M)	LTC ₄ (10^{-8} M) + Testsub. (10^{-7} M)	LTC ₄ (10^{-8} M) + Testsub. (10^{-6} M)
11	127	125	112	108
23	134	133	127	111
25	131	128	123	111
31	130	128	123	112
33	127	122	121	108

Tabelle 3: Veränderung des linksventrikulären Drucks in isolierten Meerschweinchen-Herzen nach Gabe von LTC₄ in Abwesenheit und Gegenwart unterschiedlicher Konzentrationen der Testsubstanzen

5

Bsp-Nr.	Linksventrikuläre Druck relativ zur Kontrolle ohne LTC ₄ [%]			
	LTC ₄ (10 ⁻⁸ M) ohne Testsub.	LTC ₄ (10 ⁻⁸ M) + Testsub. (10 ⁻⁸ M)	LTC ₄ (10 ⁻⁸ M) + Testsub. (10 ⁻⁷ M)	LTC ₄ (10 ⁻⁸ M) + Testsub. (10 ⁻⁶ M)
11	47	44	60	79
23	59	72	84	97
25	46	55	71	89
31	54	67	81	87
33	44	44	57	84

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

10

Tablette:

Zusammensetzung:

100 mg der Verbindung von Beispiel 11, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg mikrokristalline Cellulose, 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland), 10 mg quervernetzte Na-Carboxymethyl-Cellulose und 2 mg Magnesiumstearat.

15

Tablettengewicht 222 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

20

Herstellung:

Die Mischung aus Wirkstoff, Lactose und Cellulose wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit der quervernetzten Na-Carboxymethyl-Cellulose und dem Magnesiumstearat 5 Minuten

gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

5 **Oral applizierbare Suspension:**

Zusammensetzung:

1000 mg der Verbindung von Beispiel 11, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Xanthan Gummi (Fa. FMC, Pennsylvania, USA) und 97.6 g Wasser. Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 g orale Suspension.

10

Herstellung:

Der Xanthan Gummi wird in Ethanol suspendiert, der Wirkstoff wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Xanthan Gummis wird ca. 6h gerührt.

15

Oral applizierbare Lösung:

Zusammensetzung

500 mg der Verbindung von Beispiel 11, 2.5 g Polysorbat und 97 g Polyethylenglycol 400. Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 20 g orale Lösung.

20

Herstellung

Der Wirkstoff wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung des Wirkstoffes fortgesetzt.

25

Intravenös applizierbare Lösung:

Der Wirkstoff wird in einer Konzentration unterhalb der Sättigungslöslichkeit in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel (siehe Beispiele) gelöst. Die

30

Lösung wird sterilfiltriert und in sterile und pyrogenfreie Injektions-/ Infusionsbehältnisse abgefüllt.

Zusammensetzung I:

- 5 100 mg der Verbindung von Beispiel 11, 15 g Polyethylenglykol 400 und 250 g einer 2 %igen wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung für Injektionszwecke.

Herstellung:

- 10 Die Verbindung von Beispiel 11 wird zusammen mit Polyethylenglykol 400 in der 2 %igen wässrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung unter Rühren gelöst. Die Lösung wird sterilfiltriert (Porendurchmesser 0.22 µm) und unter aseptischen Bedingungen in hitzesterilisierte Infusionsflaschen abgefüllt. Diese werden mit Infusionsstopfen und Bördelkappen verschlossen.

15 Zusammensetzung II:

100 mg der Verbindung von Beispiel 11 und 250 ml einer wässrigen Lösung von 0.31 g wasserfreier Zitronensäure und 5.66 g Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat.

20 Herstellung:

Die Verbindung von Beispiel 11 wird in der wässrigen Lösung unter Rühren gelöst. Die Lösung wird sterilfiltriert und unter aseptischen Bedingungen in sterile und pyrogenfreie Injektions-/Infusionsbehältnisse abgefüllt.

25 Zusammensetzung III:

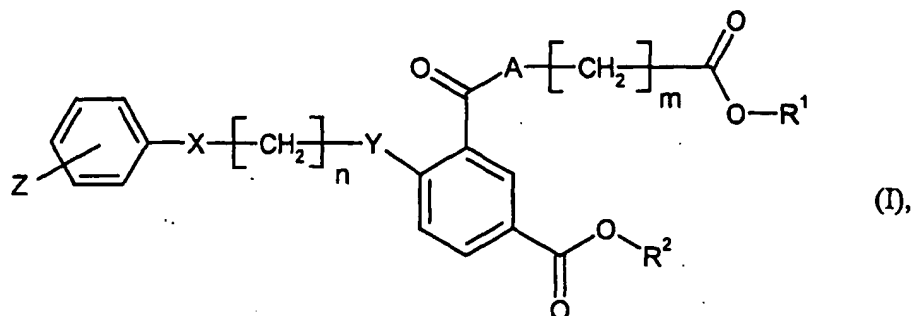
100 mg der Verbindung von Beispiel 11 und 250 ml einer wässrigen Lösung von 0.044 g wasserfreier Zitronensäure, 0.81 g Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat und 1.87 g Natriumchlorid.

Herstellung:

Die Verbindung von Beispiel 11 wird in der wässrigen Lösung unter Rühren gelöst. Die Lösung wird sterilfiltriert und unter aseptischen Bedingungen in sterile und pyrogenfreie Injektions-/Infusionsbehältnisse abgefüllt.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel



5

worin

A einen 4- bis 7-gliedrigen stickstoffhaltigen gesättigten Heterocyclus, der über das Stickstoffatom an die Ketogruppe gebunden ist und der gegebenenfalls in Nachbarschaft zu einem Stickstoffatom eine Carbonylgruppe trägt,

10

oder

einen Rest $\text{---}\overset{*}{\underset{\text{R}^3}{\text{N}}}\text{---}[\text{CH}_2]_o\text{---}\text{E}\text{---}$ bedeutet,

15

worin

E für (C₃-C₇)-Cycloalkandiyl, (C₅-C₇)-Cycloalkendiyl oder für 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, das über ein Kohlenstoffatom an die [CH₂]_o-Gruppe gebunden ist, steht,

20

o für 0, 1 oder 2 steht,

R³ für Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl steht und

- 230 -

* für die Anknüpfstelle an die Ketogruppe steht,

m 0, 1 oder 2 bedeutet,

5 n 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

R¹ Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

10 R² Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

X eine Bindung, -CH=CH-, -C≡C- oder O bedeutet,

Y O, *-NH-C(=O)- oder NH bedeutet,

15 worin

* für die Anknüpfstelle an den Phenylring steht

und

20

Z sich in meta oder para Stellung zum Substituenten X befindet und entweder (C₆-C₁₀)-Alkoxy, das 1 oder 2 weitere Sauerstoffatome in der Kette enthalten kann,

25

oder

einen Rest $\text{---G---L---M---R}^4$ bedeutet,

worin

30

G für eine Bindung, O oder S steht,

- 231 -

- L für (C₁-C₆)-Alkandiyyl, (C₃-C₆)-Alkendiyl oder (C₃-C₆)-Alkindiyyl steht,
- 5 M für eine Bindung, O oder S steht,
- 10 R⁴ für (C₆-C₁₀)-Aryl, Biphenyl, Phenoxyphenyl, Benzyloxyphenyl, (E)-Phenylvinylphenyl, 2-Phenylethylphenyl, Tetrahydronaphthyl, Benzyl, Heteroaryl, 5- bis 10-gliedriges Heterocyclyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkylmethyl steht, wobei Aryl, Biphenyl, Phenoxyphenyl, Benzyloxyphenyl, (E)-Phenylvinylphenyl, 2-Phenylethylphenyl, Tetrahydronaphthyl, Benzyl, Heteroaryl, Heterocyclyl, Cycloalkyl und Cycloalkylmethyl ihrerseits bis zu dreifach
- 15 unabhängig voneinander durch Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkylmethoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkenyl, (C₃-C₇)-Cycloalkoxy oder (C₃-C₇)-Cycloalkenyloxy substituiert sein können,
- 20 und
- * für die Anknüpfstelle an den Phenylring steht,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

25

2. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1,

worin

- 5 A einen 4- bis 6-gliedrigen stickstoffhaltigen gesättigten Heterocyclus,
der über das Stickstoffatom an die Ketogruppe gebunden ist,

oder

einen Rest $\begin{array}{c} * \\ | \\ -N- \left[CH_2 \right]_m - E- \\ | \\ R^3 \end{array}$ bedeutet,

10 worin

E für (C₅-C₆)-Cycloalkandiyl steht,

o für 0 oder 1 steht,

15

R³ für Wasserstoff steht und

* für die Anknüpfstelle an die Ketogruppe steht,

20 m 0 oder 1 bedeutet,

n 1, 2 oder 3 bedeutet,

R¹ Wasserstoff bedeutet,

25

R² Wasserstoff bedeutet,

X eine Bindung oder O bedeutet,

Y O oder *-NH-C(=O)- bedeutet,

worin

5 * für die Anknüpfstelle an den Phenylring steht

und

10 Z sich in meta oder para Stellung zum Substituenten X befindet und
entweder (C₇-C₉)-Alkoxy, das 1 weiteres Sauerstoffatom in der Kette
enthalten kann,

oder

15 einen Rest $\text{---G---L---M---R}^4$ bedeutet,

worin

20 G für eine Bindung oder O steht,

L für (C₁-C₆)-Alkandiyl oder (C₃-C₆)-Alkendiyl steht,

M für eine Bindung, O oder S steht,

25 R⁴ für Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Phenoxyphenyl, Benzyl-
oxyphenyl, (E)-Phenylvinylphenyl, 2-Phenylethylphenyl,
Tetrahydronaphthyl, Benzyl, 1,3-Dioxanyl, 1,4-Dioxanyl,
Dimethyl-1,3-dioxanyl, Tetrahydro-2H-pyranyl, (C₃-C₇)-
Cycloalkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkylmethyl steht, wobei
30 Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Phenoxyphenyl, Benzyl-
oxyphenyl, (E)-Phenylvinylphenyl, 2-Phenylethylphenyl,

5 Tetrahydronaphthyl, Benzyl, Cycloalkyl und Cycloalkylmethyl
 ihrerseits bis zu dreifach unabhängig voneinander durch
 Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-
 C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₃-C₇)-
 Cycloalkylmethoxy oder (C₃-C₇)-Cycloalkoxy substituiert sein
 können, und

* für die Anknüpfstelle an den Phenylring steht,

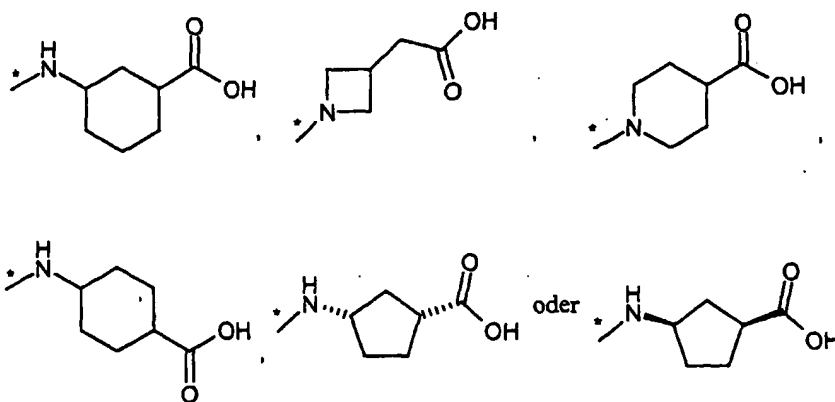
10 und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

3. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1,

worin

15

A-[CH₂]_m-CO₂R^I einen Rest



20

bedeutet,

worin

* für die Anknüpfstelle an die Ketogruppe steht,

- 235 -

n 3 bedeutet,

R² Wasserstoff bedeutet,

5

X eine Bindung bedeutet,

Y O bedeutet,

10

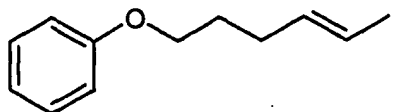
und

Z sich in para Stellung zum Substituenten X befindet und entweder n-Octyloxy, n-Heptyloxy,

15

oder

einen Rest



worin

20

* für die Anknüpfstelle an den Phenylring steht

oder

25

einen Rest $\text{---G---L---M---R}^4$ bedeutet,

worin

G für O steht,

L für Methandiyl, n-Propandiyl oder n-Butandiyl steht,

M für eine Bindung oder O steht,

5

R⁴ für Phenyl, 4-Biphenyl, 4-Phenoxyphenyl, 4-Benzoyloxyphenyl, 1,2,3,4-Tetrahydronaphth-6-yl, 5,5-Dimethyl-1,3-dioxan-2-yl oder Cyclohexyl steht, wobei Phenyl seinerseits einmal durch Halogen, Trifluormethoxy, (C₃-C₄)-Alkyl, (C₃-C₄)-Alkoxy, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkylmethoxy substituiert sein kann, und

10

* für die Anknüpfstelle an den Phenylring steht,

15

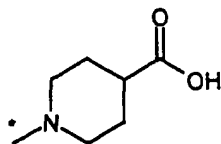
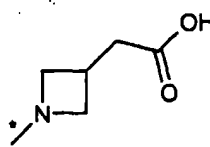
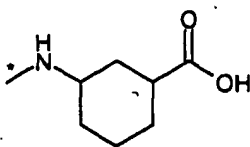
und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

4. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1,

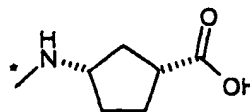
worin

20

A-[CH₂]_m-CO₂R¹ einen Rest



oder



25

bedeutet,

- 237 -

worin

* für die Anknüpfstelle an die Ketogruppe steht,

5

n 3 bedeutet,

R² Wasserstoff bedeutet,

10

X eine Bindung bedeutet,

Y O bedeutet,

und

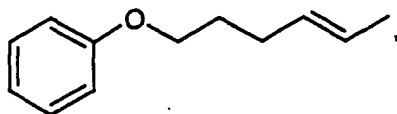
15

Z sich in para Stellung zum Substituenten X befindet und entweder n-Octyloxy, n-Heptyloxy,

oder

20

einen Rest



worin

25

* für die Anknüpfstelle an den Phenylring steht

oder

einen Rest *-O-CH₂-R⁴,

worin

5

R^4 für Phenyl, 4-Biphenyl, 4-Phenoxyphenyl, 4-Benzoyloxyphenyl oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphth-6-yl, wobei Phenyl seinerseits einmal durch Trifluormethoxy, n-Propyl, n-Butyl, tert-Butyl, n-Propyloxy, iso-Propyloxy, iso-Butyloxy, Cyclohexyl oder Cyclopropylmethoxy substituiert sein kann, und

10

* für die Anknüpfstelle an den Phenylring steht,

oder

15

einen Rest $*-O-CH_2-CH_2-CH_2-R^4$,

worin

20

R^4 für 4-Chlorphenyl, 5,5-Dimethyl-1,3-dioxan-2-yl oder Cyclohexyl steht und

* für die Anknüpfstelle an den Phenylring steht,

oder

25

einen Rest $*-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-R^4$ bedeutet,

worin

30

R^4 für Phenyl oder Cyclohexyl steht und

* für die Anknüpfstelle an den Phenylring steht,

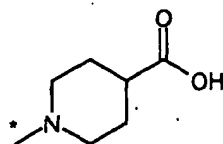
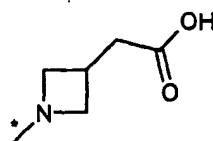
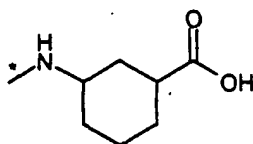
und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

5. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1,

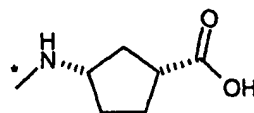
5

worin

$A-[CH_2]_m-CO_2R^1$ einen Rest



oder



10

bedeutet,

worin

15

* für die Anknüpfstelle an die Ketogruppe steht,

n 3 bedeutet,

20

R^2 Wasserstoff bedeutet,

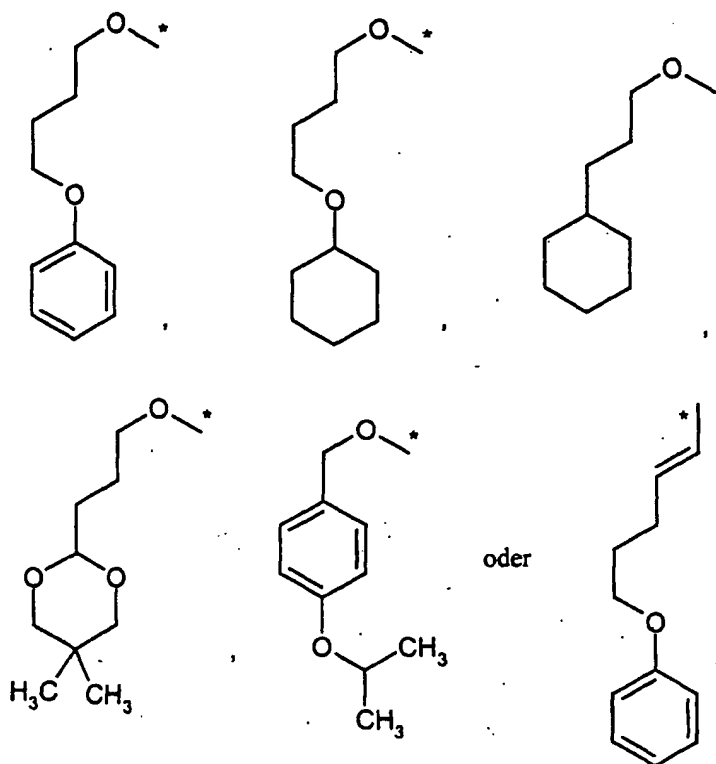
X eine Bindung bedeutet,

Y O bedeutet,

25

und

Z sich in para Stellung zum Substituenten X befindet und einen Rest



5

bedeutet,

worin

10

* für die Anknüpfstelle an den Phenylring steht,

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

15

6. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1:

3-{{{3-Carboxycyclohexyl}amino}carbonyl}-4-{3-[4-(4-phenoxybutoxy)-phenyl]-propoxy}benzoesäure,

5 3-{{{3-Carboxycyclohexyl}amino}carbonyl}-4-{3-[4-(3-cyclohexylpropoxy)-phenyl]propoxy}benzoesäure,

3-{{{3-Carboxycyclohexyl}amino}carbonyl}-4-(3-{4-[4-(cyclohexyloxy)-butoxy]phenyl}propoxy)benzoesäure,

10 1-(5-Carboxy-2-{3-[4-(3-cyclohexylpropoxy)phenyl]propoxy}benzoyl)-piperidin-4-carbonsäure,

3-{{{3-Carboxycyclohexyl}amino}carbonyl}-4-(3-{4-[(4-isopropoxybenzyl)-oxy]phenyl}propoxy)benzoesäure,

15 3-{{{3-(Carboxymethyl)azetidin-1-yl}carbonyl}-4-{3-[4-(3-cyclohexylpropoxy)phenyl]-propoxy}benzoesäure oder

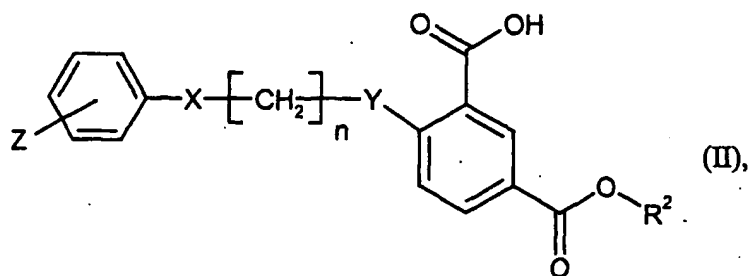
20 3-{{{3-Carboxycyclohexyl}amino}carbonyl}-4-(3-{4-[(1E)-5-phenoxy-pent-1-en-1-yl]-phenyl}propoxy)benzoesäure

und ihre Salze, Hydrate, Hydrate der Salze und Solvate.

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch
25 1 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man

entweder

[A] Verbindungen der Formel (II)



worin

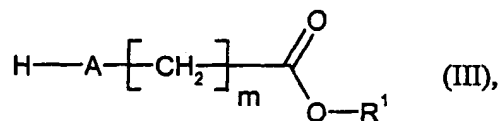
5

R^2 für (C_1-C_6) -Alkyl steht und

n , X , Y und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

10

mit Verbindungen der Formel (III)



worin

15

R^1 für (C_1-C_6) -Alkyl steht und

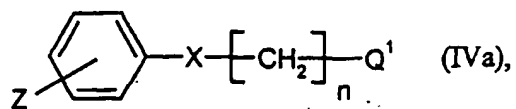
m und A die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

20

oder

[B1] Verbindungen der Formel (IVa)

- 243 -



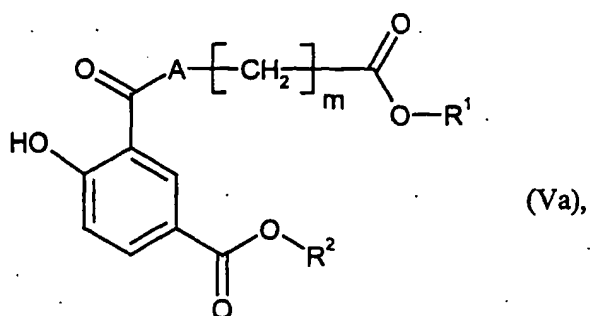
worin

5 Q^1 für eine Abgangsgruppe steht und

n , X , und Z , die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel (Va)

10



worin

15 R^1 und R^2 für $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl stehen und

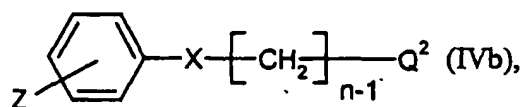
A und m die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

oder

20

[B2] Verbindungen der Formel (IVb)

- 244 -



worin

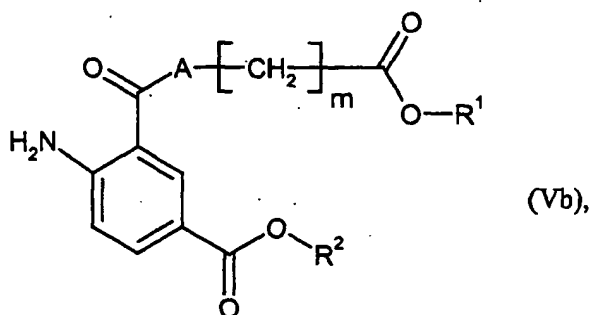
5

 Q^2 für eine Säurechloridgruppe steht und

n, X, und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel (Vb)

10



worin

15

 R^1 und R^2 für $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl stehen und

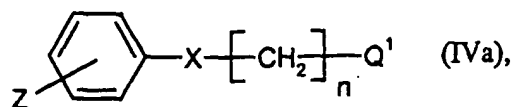
A und m die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

oder

20

[B3] Verbindungen der Formel (IVa)

- 245 -



worin

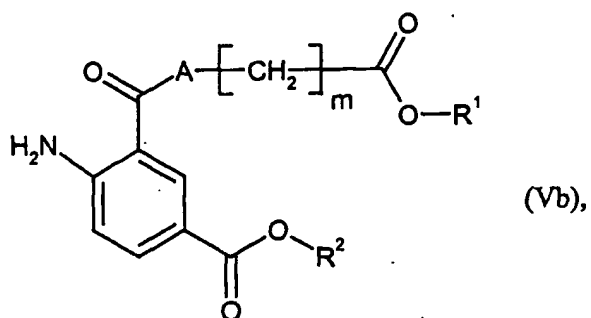
5

 Q^1 für eine Abgangsgruppe steht und

n, X, und Z die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der Formel (Vb)

10



worin

15

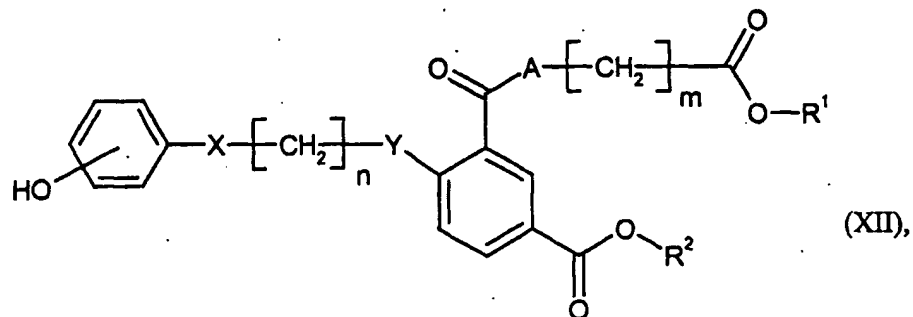
 R^1 und R^2 für $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl stehen und

A und m die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

oder

20

[C] Verbindungen der Formel (XII)



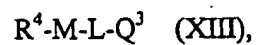
5 worin

R^1 und R^2 für (C_1-C_6) -Alkyl stehen und

n , m , X , Y und A die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

10

mit Verbindungen der Formel (XIII)



15 worin

Q^3 für eine Abgangsgruppe steht und

R^4 , M und L die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

20

umsetzt

oder

- 247 -

[D] in Verbindungen, die gemäß Verfahrensschritt [A], [B1], [B2], [B3] oder [C] hergestellt wurden, die beiden Estergruppen verseift.

- 5 8. Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen.
9. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und mindestens einen weiteren Hilfsstoff.
- 10 10. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, und mindestens einen weiteren Wirkstoff.
11. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von
- 15 kardiovaskulären Erkrankungen.
12. Verwendung nach Anspruch 11 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/13433

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C235/62 C07D211/34 C07D211/62 C07D319/06 C07D205/04
 C07D307/42 C07D317/54 C07D319/08 C07D211/60 A61K31/16
 A61K31/445 A61P9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 791 576 A (BAYER AG) 27 August 1997 (1997-08-27) cited in the application the whole document	1-12
A	WO 98/40364 A (G.D. SEARLE & CO.) 17 September 1998 (1998-09-17) the whole document	1-12
A	WO 98/40370 A (G.D. SEARLE & CO.) 17 September 1998 (1998-09-17) the whole document	1-12
A	US 2002/045751 A1 (PAIVI JAANA KUKKOLA) 18 April 2002 (2002-04-18) figure w	1-12



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 March 2004

Date of mailing of the international search report

25/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Beslier, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP03/13433

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

The current claims 1-3 and 7-11 relate to an inordinately large number of possible compounds, products, devices or methods, of which only a small proportion are supported by the description (PCT Article 6) and/or can be regarded as having been disclosed in the application (PCT Article 5). In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it does not appear possible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. The search was therefore directed to the parts of the claims that appear to be supported and disclosed in the above sense, namely the parts that relate to the compounds indicated in the examples, including closely related homologous compounds.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II. After entry into the regional phase before the EPO, however, an additional search can be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, C-VI, 8.5) if the defects that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been remedied.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/13433

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0791576	A	27-08-1997	CA 2190801 A1	24-05-1997
			EP 0791576 A2	27-08-1997
			JP 9169712 A	30-06-1997
			US 5872280 A	16-02-1999
WO 9840364	A	17-09-1998	US 5925654 A	20-07-1999
			AU 6673198 A	29-09-1998
			CA 2282349 A1	17-09-1998
			EP 0970060 A1	12-01-2000
			JP 2001515490 T	18-09-2001
			WO 9840364 A1	17-09-1998
			US 6265433 B1	24-07-2001
WO 9840370	A	17-09-1998	US 6110944 A	29-08-2000
			AU 6673298 A	29-09-1998
			CA 2282710 A1	17-09-1998
			EP 0971909 A1	19-01-2000
			JP 2001514654 T	11-09-2001
			WO 9840370 A1	17-09-1998
US 2002045751	A1	18-04-2002	US 6599942 B1	29-07-2003
			US 2002107390 A1	08-08-2002

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C235/62 C07D211/34 C07D211/62 C07D319/06 C07D205/04
 C07D307/42 C07D317/54 C07D319/08 C07D211/60 A61K31/16
 A61K31/445 A61P9/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 791 576 A (BAYER AG) 27. August 1997 (1997-08-27) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-12
A	WO 98/40364 A (G.D. SEARLE & CO.) 17. September 1998 (1998-09-17) das ganze Dokument	1-12
A	WO 98/40370 A (G.D. SEARLE & CO.) 17. September 1998 (1998-09-17) das ganze Dokument	1-12
A	US 2002/045751 A1 (PAIVI JAANA KUKKOLA) 18. April 2002 (2002-04-18) Abbildung w	1-12

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. März 2004

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

25/03/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Beslier, L

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: -

Die geltenden Patentansprüche 1-3,7-11 beziehen sich auf eine unverhältnismässig grosse Zahl möglicher Verbindungen/Produkte/Vorrichtungen/ Verfahren, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Artikels 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Artikels 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Masse, dass eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Verbindungen wie sie in den Ausführungsbeispielen angegeben sind, einschliesslich nahverwandter homologer Verbindungen.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, dass Patentansprüche auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit, der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, dass die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, dass der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäss Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt. Nach Eintritt in die regionale Phase vor dem EPA kann jedoch im Zuge der Prüfung eine weitere Recherche durchgeführt werden (Vgl. EPA-Richtlinien C-VI, 8.5), sollten die Mängel behoben sein, die zu der Erklärung gemäss Art. 17 (2) PCT geführt haben.

INTERNATIONALER RESEARCHBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationaler Patentzeichen

PCT/EP 03/13433

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0791576	A	27-08-1997	CA 2190801 A1	24-05-1997
			EP 0791576 A2	27-08-1997
			JP 9169712 A	30-06-1997
			US 5872280 A	16-02-1999
WO 9840364	A	17-09-1998	US 5925654 A	20-07-1999
			AU 6673198 A	29-09-1998
			CA 2282349 A1	17-09-1998
			EP 0970060 A1	12-01-2000
			JP 2001515490 T	18-09-2001
			WO 9840364 A1	17-09-1998
			US 6265433 B1	24-07-2001
WO 9840370	A	17-09-1998	US 6110944 A	29-08-2000
			AU 6673298 A	29-09-1998
			CA 2282710 A1	17-09-1998
			EP 0971909 A1	19-01-2000
			JP 2001514654 T	11-09-2001
			WO 9840370 A1	17-09-1998
US 2002045751	A1	18-04-2002	US 6599942 B1	29-07-2003
			US 2002107390 A1	08-08-2002

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.